

PCT/DE2004/000690
BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



REC'D 28 MAY 2004
WIPO PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 103 15 080.3

Anmeldestag: 02. April 2003

Anmelder/Inhaber: Infineon Technologies AG, 81669 München/DE

Bezeichnung: Sensor-Anordnung und Sensor-Array

IPC: G 01 N, C 12 Q

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 26. April 2004
Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident
Im Auftrag

Agurks

BEST AVAILABLE COPY



Beschreibung

Sensor-Anordnung und Sensor-Array

5 Die Erfindung betrifft eine Sensor-Anordnung und ein Sensor-Array.

10 Biosensoren zum Detektieren makromolekularer Biomoleküle gewinnen zunehmend an Bedeutung. [1] und [2] beschreiben aus dem Stand der Technik bekannte DNA-Sensoren.

15 Ein wichtiger Sensortyp, insbesondere bei vollelektronischen DNA-Sensorchips, ist das sogenannte Redox-Cycling. Grundlagen des Redox-Cycling sind in [3], [4] beschrieben. Beim Redox-Cycling werden makromolekulare Biopolymere an Oberflächen elektronisch durch Erfassen von mittels redoxaktiven Stoffen hervorgerufenen elektrischen Strömen nachgewiesen.

20 Fig.1A, Fig.1B zeigen eine Redox-Cycling-Sensor-Anordnung gemäß dem Stand der Technik.

25 Die Redox-Cycling-Sensor-Anordnung 100 weist zwei Gold-Elektronen 101, 102 auf, die auf einem Substrat 103 gebildet sind. Auf jeder Gold-Elektrode 101, 102 sind DNA-Fängermoleküle 104 mit einer vorgegebenen Sequenz immobilisiert. Die Immobilisierung erfolgt beispielsweise gemäß der sogenannten Gold-Schwefel-Kopplung. Ferner ist in die Redox-Cycling-Sensor-Anordnung 100 ein zu untersuchender Analyt 105 aufgebracht. Der Analyt kann beispielsweise eine 30 elektrolytische Lösung mit unterschiedlichen einzelsträngigen DNA-Molekülen sein.

Sind in dem Analyt 105 erste DNA-Halbstränge 106 mit einer Sequenz enthalten, die zu der Sequenz der DNA-Fängermoleküle 104 nicht komplementär ist, so hybridisieren diese ersten DNA-Halbstränge 106 nicht mit den DNA-Fängermolekülen 104 (siehe Fig.1A). Man spricht in diesem Fall von einem

"Mismatch". Sind in dem Analyt 105 dagegen zweite DNA-Halbstränge 107 mit einer Sequenz enthalten, die zu der Sequenz der DNA-Fänger moleküle 104 komplementär ist, so hybridisieren diese zweiten DNA-Halbstränge 107 mit den DNA-Fänger molekülen 104. Man spricht in diesem Fall von einem "Match". Anders ausgedrückt ist ein DNA-Halbstrang 104 einer vorgegebenen Sequenz jeweils nur in der Lage, selektiv mit einem ganz bestimmten DNA-Halbstrang zu hybridisieren, nämlich mit dem DNA-Halbstrang mit zu dem jeweiligen Fänger molekül komplementärer Sequenz.

Wie in Fig. 1B gezeigt, enthalten die zu erfassenden zweiten DNA-Halbstränge 107 eine Markierung 108. Nach der Hybridisierung der zu erfassenden zweiten DNA-Halbstränge 107 mit den DNA-Fänger molekülen 104 wird mittels der Markierung 108 bei Anwesenheit geeigneter Zusatzmoleküle 109 ein Zyklus aus Oxidationen und Reduktionen von Bestandteilen der Zusatzmoleküle 109 ausgelöst, der unter Wechselwirkung mit den Gold-Elektroden 101, 102 zum Bilden reduzierter Moleküle 110 bzw. oxidiert er Moleküle 111 führt. Der Zyklus aus Oxidationen und Reduktionen führt zu einem elektrischen Kreisstrom, der einen Nachweis der zweiten DNA-Halbstränge 107 ermöglicht.

Eine Grundvoraussetzung für die Funktionsfähigkeit einer Redox-Cycling-Sensor-Anordnung ist die exakte Einstellbarkeit der elektrischen Potentiale an den Elektroden 101, 102. An der ersten Gold-Elektrode 101, die auch als Generatorelektrode bezeichnet werden kann, ist ein oxidierendes elektrisches Potential erforderlich. An der zweiten Gold-Elektrode 102, die auch als Kollektorelektrode bezeichnet werden kann, ist ein reduzierendes elektrisches Potential erforderlich.

Fig. 2 zeigt ein Diagramm 200, entlang dessen Abszisse 201 ein elektrisches Potential aufgetragen ist, wohingegen entlang der Ordinate 202 von Diagramm 200 ein elektrischer Strom

aufgetragen ist. In dem Diagramm 200 ist ein Zyklo-Voltammogramm für para-Aminophenol gezeigt. Para-Aminophenol wird bei Redox-Cycling-Sensor-Anordnungen häufig als redoxaktiver Stoff verwendet. In Diagramm 200 ist ein
5 Oxidationspotential bei ungefähr 260 mV und ein Reduktionspotential bei ungefähr 10 mV gezeigt, bezogen auf eine Silber-Silberchlorid-Referenzelektrode. Wie aus dem Zyklo-Voltammogramm von Fig.2 ersichtlich ist, erfolgt bei sehr hohen, bzw. sehr niedrigen elektrischen Spannungen ein starker Anstieg bzw. Abfall des elektrischen Stromes, was auf zusätzliche unerwünschte elektrochemische Umsätze 10 zusätzlicher Komponenten in einem Elektrolyten zurückzuführen ist.

15 Für die Funktionsfähigkeit einer Redox-Cycling-Sensor-Anordnung ist es somit wichtig, die elektrischen Potentiale an den Elektroden bezogen auf das elektrische Potential des Elektrolyten korrekt einzustellen.

20 In Fig.3 ist eine aus dem Stand der Technik bekannte Interdigitalelektroden-Anordnung 300 gezeigt, die zwei fingerförmig ineinandergreifende Elektroden, nämlich eine Generatorelektrode 301 und eine Kollektorelektrode 302 aufweist. Ferner sind eine Referenzelektrode 303 und eine Gegenelektrode 304 gezeigt. Die Elektroden 301 bis 304 sind 25 auf einem Substrat 305 gebildet. Auf die Interdigitalelektroden-Anordnung 300 kann ein elektrolytischer Analyt (nicht gezeigt) aufgebracht werden, der mit den Elektroden 301 bis 304 gekoppelt ist. Das 30 elektrische Potential des elektrolytischen Analyten wird mittels der Referenzelektrode 303 einem invertierenden Eingang eines Komparators 306 bereitgestellt und von diesem mit einem elektrischen Sollpotential an dem nicht-invertierenden Eingang des Komparators 306 verglichen. Bei 35 einer Abweichung des elektrischen Potentials der Referenzelektrode 303 von dem Sollpotential wird über einen Ausgang des Komparators 306 die Gegenelektrode 304 derart

angesteuert, dass diese bedarfsweise elektrische Ladungsträger nachliefert, um das gewünschte elektrische Potential des Elektrolyten aufrechtzuerhalten. Anschaulich bildet die Referenzelektrode 303 gemeinsam mit dem Komparator 306 und der Gegenelektrode 304 eine Potentiostat-Einrichtung. Die elektrischen Potentiale an den Arbeitselektroden 301, 302 werden relativ zu der Referenzspannung eingestellt. Mittels erster und zweiter Ampermeter 307, 308 werden elektrische Sensorströme der Generatorelektrode 301 bzw. der Kollektorelektrode 302 erfasst, welche Informationen über ein möglicherweise erfolgtes Sensorereignis enthalten.

Wichtig bei dem Betrieb der Interdigitalelektroden-Anordnung 300 ist das korrekte Erfassen des elektrischen Potentials des elektrolytischen Analyten, d.h. eine ausreichend gut und sicher funktionierende Referenzelektrode 303. Dies stellt insbesondere bei mittels eines integrierten Schaltkreises realisierten Sensor-Anordnungen häufig ein großes Problem dar. Um beispielsweise eine Silber-Silberchlorid-Referenzelektrode monolithisch zu integrieren, sind eine Vielzahl von zusätzlichen Prozessschritten erforderlich, was einen erheblichen Kostenaufwand darstellt.

In Fig.4 ist eine Sensor-Anordnung 400 gemäß dem Stand der Technik gezeigt, in welcher die bezugnehmend auf Fig.3 beschriebenen Zusammenhänge genauer dargestellt sind.

Wie in Fig.4 gezeigt, bilden die Generatorelektrode 301, die Kollektorelektrode 302, die Referenzelektrode 303 und die Gegenelektrode 304 gemeinsam mit einem möglicherweise eingefüllten Analyten das elektrochemische System 401. Die vier Elektroden 301 bis 304 sind elektrochemisch mittels des elektrolytischen Analyten (nicht gezeigt) elektrisch gekoppelt. Ein Potentiostat ist gebildet aus der Referenzelektrode 303, welche das elektrochemische Potential des elektrolytischen Analyten misst, und einem ersten Operationsverstärker 402 (oder Regelverstärker), der an

seinem Ausgang über die Gegenelektrode 304 das elektrische Potential des Analyten nachregelt. Der Sollwert für das einzustellende Potential des elektrolytischen Analyten ist als "AGND" ("Analog Ground") bezeichnet. Für ein korrektes

5 Funktionieren der Schaltung hat AGND zwischen der positiven und der negativen Betriebsspannung der Schaltung zu liegen. Typischerweise liegt der Wert von AGND in der Mitte zwischen den beiden Betriebsspannungen. Allerdings ist der Absolutwert von AGND nicht entscheidend für das Funktionieren der Sensor-
10 Anordnung 400, da für das elektrochemische System 401 lediglich die Potentialdifferenz zwischen den Elektroden 301, 302 relevant ist. Die elektrischen Spannungen an den Sensorelektroden 301, 302 werden relativ zu der Bezugsspannung AGND unter Verwendung der zweiten und dritten
15 Operationsverstärker 403, 404 (oder Regelverstärker) eingeregelt. Die Generatorelektrode 301 wird auf AGND+V_{ox} gebracht, und die Kollektorelektrode 302 wird AGND+V_{red} gebracht, wobei V_{ox} das Oxidationspotential und V_{red} das Reduktionspotential des redoxaktiven Stoffs ist (für para-
20 Aminophenol ist V_{ox}=260 mV, V_{red}=10 mV, siehe Fig.2).

Elektrische Sensorströme an den Elektroden 301, 302 werden über einen ersten und über einen dritten p-MOS-
25 Feldeffekttransistor 405, 409 für die Generatorelektrode 301 bzw. über einen ersten und einen dritten n-MOS-
Feldeffekttransistor 408, 410 für die Kollektorelektrode 302 gespiegelt und verstärkt. Ein zweiter n-MOS-
Feldeffekttransistor 406 und ein zweiter p-MOS-
Feldeffekttransistor 407 sind mit Ausgängen der jeweiligen
30 Operationsverstärker 403, 404 gekoppelt. An einem ersten Sensorstrom-Ausgang 411 ist ein Sensorereignisse an der Generatorelektrode 301 charakterisierendes Sensorsignal bereitgestellt. An einem zweiten Sensorstrom-Ausgang 412 ist ein Sensorereignisse an der Kollektorelektrode 302 charakterisierendes Sensorsignal bereitgestellt. Die Sensorereignisse an den beiden Elektroden sind korreliert.

Der Schaltkreis der Sensor-Anordnung 400 beruht zwingend auf einer korrekten Erfassung des elektrischen Potentials des Analyten unter Verwendung der Referenzelektrode 303.

5 Im Weiteren werden aus dem Stand der Technik bekannte Möglichkeiten zum Realisieren einer solchen Referenzelektrode und physikalische Eigenschaften einer solchen Referenzelektrode beschrieben.

10 Bei elektrochemischen Analysen werden Inhaltsstoffe eines Analyten basierend auf einer Variation des elektrischen Potentials an Arbeitselektroden bzw. mittels Erfassens eines elektrischen Stromflusses an Arbeitselektroden bestimmt. Ein Redoxsystem, wie es bei vielen Biosensoren zum Erfassen von Sensorereignissen verwendet wird, weist gemäß der nernstschen Gleichung ein charakteristisches Potential auf, bei dem Oxidationen bzw. Reduktionen erfolgen können. Dieses Potential hängt von den Konzentrationsverhältnissen und von der Temperatur ab. Die nernstsche Gleichung lautet:

$$E = E_0 + \frac{RT}{nF} \log ([\text{Ox}] / [\text{Red}]) \quad (1)$$

In Gleichung (1) ist E das elektrische Potential und E_0 ein Referenzpotential, z.B. ein Potential unter Standardbedingungen. R ist die Gaskonstante, T die absolute Temperatur, n eine elektrochemische Wertigkeit und F die Faraday-Konstante. Als $[\text{Ox}]$ wird eine Konzentration einer oxidierten Spezies bezeichnet; als $[\text{Red}]$ wird eine Konzentration einer reduzierten Spezies bezeichnet

30 Wie aus (1) ersichtlich ist, stellt das elektrische Potential E keine absolute Größe dar, sondern ist auf ein Referenzpotential E_0 bezogen. Üblicherweise wird eine Normal-Wasserstoff-Elektrode als Bezugselektrode verwendet und alle elektrochemischen Spannungen auf das Potential einer solchen Referenzelektrode bezogen. Statt derartiger sogenannter Referenzelektroden erster Art, die einen hohen apparativen

Aufwand erfordern, werden in der Elektrochemie üblicherweise Referenzelektroden zweiter Art verwendet, wie beispielsweise eine Silber-Silberchlorid-Referenzelektrode oder eine Kalomel-Elektrode.

5

Für auf integrierten Schaltkreisen basierenden Sensor-Anordnungen kann eine nicht auf dem Chip integrierte Silber-Silberchlorid-Referenzelektrode verwendet werden. Eine solche Referenzelektrode ist allerdings sehr teuer und läuft als separate Komponente einer angestrebten Integration und fortgesetzten Miniaturisierung zuwider.

10

Das Integrieren einer Silber-Silberchlorid-Referenzelektrode ist technisch schwierig und erfordert einen erheblichen Aufwand.

15

Ferner werden in Microchip-basierten Analysesystemen sogenannte Quasi-Referenzelektronen oder Pseudo-Referenzelektroden verwendet. Solche Elektroden bestehen aus einem Edelmetall (z.B. Gold), das mit dem Elektrolyten in Kontakt steht. Da solche Edelmetall-Elektroden im Wesentlichen inert sind, ist deren elektrochemisches Potential im Wesentlichen konstant. Ändert sich allerdings die chemische Zusammensetzung eines Analyten während eines Experiments, so kann sich die Referenzspannung einer solchen Quasi-Referenzelektrode verschieben. Diese Verschiebung kann so groß sein, dass ein fehlerfreier Betrieb des elektrochemischen Analysesystems nicht mehr sichergestellt ist. Bei einer Verschiebung des elektrischen Potentials sind die gemessenen elektrochemischen Signale nicht mehr aussagekräftig, da nicht mehr wohldefiniert ist, welcher Stoff an der Arbeitselektrode umgesetzt wird. Bei sehr starken Verschiebungen kann sogar das Elektrodenmaterial selbst elektrochemisch oxidiert werden und in Lösung gehen (beispielsweise bei Gold-Elektroden als AuCl_3). In diesem Fall ist das Analysesystem irreversibel zerstört. Quasi-Referenzelektroden weisen das Problem auf, dass das gemessene

20

25

30

35

elektrische Potential nicht unabhängig von einem Analyten ist und somit im Laufe der Messzeit driftet kann. Dadurch kann ein zunehmend falsches Potential des Analyten angezeigt werden. Wird diese Drift zu groß, so können die

5 Redoxreaktionen zum Stillstand kommen, da eines der beiden Redoxpotentiale nicht mehr erreicht wird. Bei noch größerer Abweichungen können zusätzliche Reaktionen an den Elektroden ablaufen, man erreicht ein Gebiet stark ansteigender bzw. abfallender Flanken (siehe die Kurve in Fig.2). Hierbei tritt 10 ein deutlicher Stromfluss zwischen einer der beiden Arbeitselektroden und der Gegenelektrode auf. Hält dieser Zustand längere Zeit an, so werden beispielsweise die Elektroden aufgrund Elektromigration zerstört oder es kommt durch Elektrolyse zu Gasbildung an den Elektroden.

15

Der Erfindung liegt insbesondere das Problem zugrunde, eine Sensor-Anordnung bereitzustellen, bei der die aus dem Stand der Technik bekannten Probleme einer Referenzelektrode vermieden sind.

20

Das Problem wird durch eine Sensor-Anordnung und durch ein Sensor-Array mit den Merkmalen gemäß den unabhängigen Patentansprüchen gelöst.

25 Die erfindungsgemäße Sensor-Anordnung zum Erfassen von in einem elektrolytischen Analyten möglicherweise enthaltenen Partikeln enthält eine mit dem elektrolytischen Analyten elektrisch koppelbare Arbeitselektrode, die derart eingerichtet ist, dass bei Anwesenheit des möglicherweise zu erfassende Partikel aufweisenden elektrolytischen Analyten in 30 der Sensor-Anordnung an der Arbeitselektrode Sensorereignisse stattfinden. Ferner ist bei der Sensor-Anordnung eine mit dem elektrolytischen Analyten elektrisch koppelbare zusätzliche Elektrode vorgesehen. Darüber hinaus enthält die Sensor- 35 Anordnung einen mit der Arbeitselektrode gekoppelten Betriebsschaltkreis, der derart eingerichtet ist, dass er eine im Wesentlichen konstante Potentialdifferenz zwischen

der Arbeitselektrode und der zusätzlichen Elektrode einstellt. Die Sensor-Anordnung weist ferner eine Einrichtung auf, die derart eingerichtet, dass sie ein Verhältnis von an der Arbeitselektrode und der zusätzlichen Elektrode fließenden elektrischen Strömen im Wesentlichen konstant hält.

Das erfindungsgemäße Sensor-Array enthält eine Mehrzahl von Sensor-Anordnungen mit den oben beschriebenen Merkmalen.

Eine Grundidee der Erfindung besteht darin, die elektrische Spannung zwischen zwei Elektroden der insbesondere als Zwei-Elektroden-Sensor-Anordnung realisierbaren Sensor-Anordnung der Erfindung konstant einzustellen und das Verhältnis von elektrischen Strömen an den beiden Elektroden konstant zu halten (z.B. Ströme gleichen Betrags und unterschiedlichen Vorzeichens). Aufgrund dieser Maßnahme ist eine Referenzelektrode ganz vermieden, so dass der gemäß dem Stand der Technik erforderliche erhebliche Aufwand zum Ausbilden einer solchen Referenzelektrode eingespart ist. Anders ausgedrückt ist die Sensor-Anordnung der Erfindung von einer Referenzelektrode frei, da die Wirkung einer Referenzelektrode gemäß dem Stand der Technik durch die Wirkung des Betriebsschaltkreises und der Einrichtung zum Konstanthalten des Verhältnisses der an der Arbeitselektrode und der zusätzlichen Elektrode fließenden elektrischen Ströme ersetzt wird. Trotz des Einsparens einer Referenzelektrode ist bei der erfindungsgemäßen Sensor-Anordnung ein stabiler Betrieb der Sensor-Anordnung, die beispielsweise als elektrochemische Sensor-Anordnung realisiert sein kann, sichergestellt.

Anstelle des gemäß dem Stand der Technik erforderlichen Erfassens des elektrochemischen Potential eines Analyten unter Verwendung einer Referenzelektrode wird erfindungsgemäß eine Potentialdifferenz zwischen zwei Elektroden der Sensor-Anordnung, beispielsweise zwischen zwei Arbeitselektroden

10

einer Redox-Cycling-Sensor-Anordnung, konstant gehalten und wird das Verhältnis der elektrischen Ströme an den beiden Elektroden ebenfalls konstant gehalten.

5 Anschaulich ist erfindungsgemäß bei betragsmäßig gleich großen Strömen eine Zwei-Elektroden-Sensor-Anordnung ermöglicht, im Gegensatz zu einer Vier-Elektroden-Anordnung gemäß dem Stand der Technik mit Arbeitselektroden, Referenz- und Gegenelektrode.

10

Es ist ein wesentlicher Vorteil der erfindungsgemäßen Sensor-Anordnung bzw. gemäß des erfindungsgemäßen Sensor-Arrays, dass eine Referenzelektrode, wie sie gemäß dem Stand der Technik erforderlich ist, erfindungsgemäß entbehrlich ist.

15 Insbesondere in hochentwickelten miniaturisierten Systemen ist die Integration einer Referenzelektrode mit außerordentlich großen prozesstechnischen und somit finanziellem Aufwand verbunden. Die erfindungsgemäße Anordnung ermöglicht trotz des Einsparens der
20 Referenzelektrode eine höhere Betriebssicherheit als bei einem Betrieb mit nach dem Stand der Technik eingesetzten Quasi-Referenzelektroden, die lediglich konzentrationsabhängige Potentiale liefern.

25 Im Weiteren werden unterschiedliche Typen von Elektroden charakterisiert, wie sie in Sensor-Anordnungen verwendet werden.

Unter einer Arbeitselektrode wird insbesondere eine solche
30 Elektrode verstanden, die mit einem elektrolytischen Analyten gekoppelt ist und an der die für ein Sensorereignis relevanten, beispielsweise elektrochemischen, Umsetzungen erfolgen. Beispiele für Arbeitselektroden sind Generator- und Kollektorelektrode einer Redox-Cycling-Sensor-Anordnung.

35 Unter einer Gegenelektrode wird insbesondere eine Elektrode verstanden, die mit einem elektrolytischen Analyten gekoppelt

ist und diesem bedarfsweise elektrische Ladungsträger bereitstellt, um ein vorgegebenes elektrochemisches Potential des Analyten einzustellen.

- 5 Unter einer Referenzelektrode, die erfindungsgemäß vermieden ist, wird insbesondere eine Elektrode verstanden, die mit einem elektrolytischen Analyten gekoppelt ist und dessen elektrochemisches Potential bestimmt bzw. abfühlt.
- 10 Bevorzugte Weiterbildungen der Erfindungen ergeben sich aus den abhängigen Ansprüchen.

Bei der erfindungsgemäßen Sensor-Anordnung kann der elektrolytische Analyt einen an den zu erfassenden Partikeln gebundenen Stoff mit einem ersten Redoxpotential in einer ersten Konzentration in dem elektrolytischen Analyten und einem Zusatzstoff mit einem zweiten Redoxpotential in einer zweiten Konzentration in dem elektrolytischen Analyten aufweisen, wobei die zweite Konzentration vorzugsweise

15 mindestens so groß wie die erste Konzentration ist. Ferner erfolgt gemäß der beschriebenen Weiterbildung bei Sensorereignissen an der Arbeitselektrode eine elektrochemische Umsetzung unter Beteiligung des an den zu erfassenden Partikeln gebundenen Stoffes.

25 Anschaulich kann als Referenzpunkt das Oxidations- bzw. Reduktionspotential des bekannten, vorzugsweise im Überschuss vorhandenen Zusatzstoffes verwendet werden, der im Analyten oder als immobilisierte Schicht auf einer der beiden

30 Elektroden (beispielsweise in einer Ausführung aus Gegenelektrode) vorgesehen sein kann. Kern der beschriebenen Weiterbildung ist somit, die gemäß dem Stand der Technik erforderliche Referenzelektrode mittels Zugebens des Stoffs und des Zusatzstoffs in dem Analyten sowie mittels der

35 beschriebenen Schaltungstechnik zum Betrieb des elektrochemischen Analysesystems zu ersetzen. Dadurch ist ein zuverlässiger und stabiler Betrieb des elektrochemischen

miniaturisierten Analysesystems auch ohne eine Referenzelektrode gewährleistet.

Ferner kann die Sensor-Anordnung derart eingerichtet sein,
5 dass die im Wesentlichen konstante Potentialdifferenz zwischen der Arbeitselektrode und der zusätzlichen Elektrode auf einen Wert eingestellt wird, der gleich oder größer der Differenz zwischen dem ersten Redoxpotential und dem zweiten Redoxpotential ist. Mit anderen Worten kann die Kenntnis des 10 ersten Redoxpotentials des an den zu erfassenden Partikeln gebundenen Stoffs und des zweiten Redoxpotentials des Zusatzstoffs vorzugsweise in Überschusskonzentration dazu verwendet werden, einen geeigneten Wert der 15 Potentialdifferenz zwischen den beiden Elektroden der Sensor-Anordnung einzustellen (z.B. im Falle von para-Aminophenol auf ungefähr 250 mV oder mehr, vgl. Fig.2).

Der Betriebsschaltkreis kann ferner derart eingerichtet sein,
dass er im Falle von Sensorereignissen ein die 20 Sensorereignisse charakterisierendes elektrisches Sensorsignal bereitstellt. Dieses Sensorsignal kann beispielsweise ein Sensorstrom oder eine Sensorspannung sein. Das Sensorsignal kann auch On-Chip vorverarbeitet, z.B. digitalisiert und/oder verstärkt werden, um das 25 Signal/Rausch-Verhältnis zu verbessern.

Die Sensor-Anordnung der Erfindung kann monolithisch in und/oder auf einem Substrat integriert sein. Das Substrat kann beispielsweise ein Halbleitersubstrat, insbesondere ein 30 Siliziumsubstrat (wie ein Siliziumwafer oder ein Siliziumchip) sein. Dadurch kann die Sensor-Anordnung als miniaturisierter integrierter Schaltkreis gebildet werden. Der oder die Teil-Schaltkreise der Sensor-Anordnung, beispielsweise der Betriebsschaltkreis, kann beispielsweise 35 unterhalb des elektrochemischen Systems mit den Elektroden vorgesehen sein, was eine besonders platzsparende Konfiguration ermöglicht.

Alternativ kann zumindest ein erster Teil der Komponenten der Sensor-Anordnung extern von (d.h. getrennt von) einem Substrat vorgesehen sein, in und/oder auf dem ein zweiter

5 Teil der Komponenten der Sensor-Anordnung ausgebildet ist.

Die Sensor-Anordnung kann als elektrochemische Sensor-Anordnung zum Erfassen von oxidierbaren bzw. reduzierbaren Stoffen eingerichtet sein.

10

Die Sensor-Anordnung kann als Biosensor-Anordnung zum Erfassen von Biomolekülen, insbesondere makromolekularen Biopolymeren, eingerichtet sein (z.B. DNA-Halbsträngen, Proteinen, Enzymen, Polymeren, Oligomeren).

15

Die Sensor-Anordnung kann zum Erfassen von DNA-Molekülen, Oligonukleotiden, Polypeptiden und/oder Proteinen eingerichtet sein.

20

Bei der Sensor-Anordnung können zumindest an der Arbeitselektrode Fänger moleküle immobilisiert sein.

Insbesondere kann die Sensor-Anordnung als Redox-Cycling-Sensor-Anordnung eingerichtet sein, d.h. als Sensor-Anordnung, bei der das bezugnehmend auf Fig.1A, Fig.1B beschriebene Verfahren durchführbar ist, ohne dass hierfür jedoch eine Referenzelektrode erforderlich ist.

25 Ferner kann die Sensor-Anordnung als dynamische Biosensor-Anordnung einrichtet sein. Unter einer "dynamischen" Biosensor-Anordnung wird insbesondere eine solche Biosensor-Anordnung verstanden, die nicht nur quasi-statisch betrieben werden, sondern bei der dynamische, das heißt zeitlich stark veränderliche Messsignale auftreten (z.B. Spannungssprünge, Wechselspannungs-Voltammetrie, etc.).

Die Arbeitselektrode und die zusätzliche Elektrode können eine im Wesentlichen gleich große Oberfläche aufweisen. Es ist vorteilhaft für einen stabilen Betrieb der erfindungsgemäßen Sensor-Anordnung, dass die Fläche der zusätzlichen Elektrode (beispielsweise einer Gegenelektrode) ungefähr gleich der Fläche der Arbeitselektrode entspricht. In diesem Fall kann die Stromdichte an beiden Elektroden ausreichend gering gehalten werden, um unerwünschte Umsetzungen zu vermeiden. In der Elektrochemie gemäß dem Stand der Technik wird üblicherweise die Faustformel verwendet, dass die Gegenelektrode etwa die zehn- bis hundertfache Fläche der Arbeitselektrode aufweist. Dies ist gemäß dem Stand der Technik notwendig, da dann eine Potentialverschiebung des Elektrolyten im Wesentlichen auf der kapazitiven Kopplung der Gegenelektrode zum Elektrolyten über Doppelschichtkapazität erfolgt und nur vernachlässigbare Umsetzungen an der Gegenelektrode auftreten. Der Spannungshub, den ein Potentiostat an der Gegenelektrode hervorruft, hat in diesem Fall eine vernachlässigbar kleine Amplitude.

Insbesondere bei der Ausgestaltung der erfindungsgemäßen Sensor-Anordnung, bei der ein zu reduzierender Stoff in ausreichend hoher (Überschuss-) Konzentration zugesetzt wird, kann die Fläche der Gegenelektrode wesentlich kleiner sein als gemäß dem Stand der Technik und in der Größenordnung der Fläche der Arbeitselektrode liegen bzw. ungefähr gleichflächig mit der Arbeitselektrode realisiert sein. Dies stellt besonders in miniaturisierten elektrochemischen Analysesystemen einen Flächenvorteil dar, so dass die Integrationsdichte erhöht werden kann.

Bei der Sensor-Anordnung der Erfinlung kann die Einrichtung, die derart eingerichtet ist, dass sie ein Verhältnis von an der Arbeitselektrode und der zusätzlichen Elektrode fließenden elektrischen Strom im Wesentlichen konstant hält,

ein elektrischer Schaltkreis sein, das heißt schaltungstechnisch realisiert sein.

Dieser Weiterbildung liegt die Erkenntnis zugrunde, dass für eine korrekte Funktionsweise der Sensor-Anordnung beispielsweise gemäß dem Redox-Cycling-Verfahren einerseits die Spannungsdifferenz zwischen den beiden Elektroden, die gemäß dem Redox-Cycling-Verfahren beide Arbeitselektroden (nämlich Kollektorelektrode und Generatorelektrode) sind, mindestens der Differenz zwischen Oxidations- und Redoxpotential entsprechen soll. Andererseits soll der Stromfluss an den beiden Arbeitselektroden dem Betrag nach gleich sein oder zumindest in einem festen, d.h. konstanten Verhältnis zueinander stehen. Somit sind erfindungsgemäß nicht notwendigerweise die elektrischen Potentiale an allen Elektroden eingestellt, sondern es ist lediglich die Spannungsdifferenz zwischen Kollektor- und Generatorelektrode einzustellen. Gemäß der beschriebenen Weiterbildung wird nun unter Verwendung schaltungstechnischer Maßnahmen ein vorgebares Verhältnis zwischen den Strömen an den beiden Sensorelektroden erzwungen. Die korrekten Spannungswerte stellen sich über den elektrolytischen Analyten dann von selbst ein.

Die zusätzliche Elektrode kann eine zusätzliche Arbeitselektrode sein, die derart eingerichtet ist, dass bei Anwesenheit eines möglicherweise zu erfassende Partikel aufweisenden elektrolytischen Analyten in der Sensor-Anordnung an der zusätzlichen Arbeitselektrode Sensorereignisse stattfinden. Mit anderen Worten können sowohl Arbeitselektrode als auch zusätzliche Elektrode als Arbeitselektroden ausgebildet sein. Diese Weiterbildung ist beispielsweise bei einer Redox-Cycling-Sensor-Anordnung vorteilhaft, bei der die Arbeitselektrode und die zusätzliche Elektrode der erfindungsgemäßen Sensor-Anordnung als Kollektor- und Generatorelektrode realisiert sind.

Gemäß der beschriebenen Weiterbildung kann der Betriebsschaltkreis ferner eine mit einem elektrolytischen Analyten elektrisch koppelbare Gegenelektrode aufweisen, die derart eingerichtet ist, dass mittels der Gegenelektrode

5. basierend auf einem Vergleich der elektrischen Ströme an der Arbeitselektrode und an der zusätzlichen Arbeitselektrode dem Elektrolyten bedarfsweise elektrische Ladungsträger bereitgestellt werden derart, dass im Wesentlichen eine konstante Potentialdifferenz zwischen der Arbeitselektrode 10 und der zusätzlichen Arbeitselektrode eingestellt wird. Gemäß dieser Ausgestaltung ist die erfindungsgemäße Sensor-Anordnung eine Drei-Elektroden-Sensor-Anordnung mit zwei Arbeitselektroden und einer Gegenelektrode. Die elektrischen Ströme an den beiden Arbeitselektroden werden miteinander 15 verglichen, beispielsweise voneinander subtrahiert, und basierend auf diesem Vergleichswert werden über die Gegenelektrode dem elektrolytischen Analyten elektrische Ladungsträger geeigneten Betrags und Vorzeichens nachgeliefert, so dass eine konstante Potentialdifferenz 20 (bzw. ein konstantes Verhältnis der Ströme an den beiden Arbeitselektroden) ermöglicht ist.

Der elektrische Schaltkreis kann auch einen Stromspiegel-Schaltkreis aufweisen, welcher derart verschaltet ist, dass er die betragsmäßige elektrische Stromstärke an der Arbeitselektrode im Wesentlichen der zusätzlichen Arbeitselektrode bereitstellt. Mit anderen Worten kann (bei vernachlässigbar kleinen Ungenauigkeiten einer Stromspiegel-Schaltung) ein gleichbleibender Betrag zwischen 25 den Strömen an Arbeitselektrode und zusätzlicher Arbeitselektrode dadurch gewährleistet werden, dass ein elektrischer Strom an der Arbeitselektrode unter Verwendung des Stromspiegels mit einem Kopierfaktor von idealer Weise 30 "minus eins" in die zusätzliche Arbeitselektrode eingekoppelt wird. 35

Der Betriebsschaltkreis der erfindungsgemäßen Sensor-Anordnung kann einen Sourcefolger und genau einen Operationsverstärker aufweisen. Bei der Realisierung eines Betriebsschaltkreises im Fall von zwei Arbeitselektroden sind häufig zwei Operationsverstärker erforderlich, wenn in dem Betriebsschaltkreis Sensorsignale bereitgestellt werden sollen. Unter Verwendung eines Sourcefolgers kann einer der beiden Operationsverstärker eingespart werden, was einen verringerten schaltungstechnischen Aufwand und eine Platzersparnis zur Folge hat.

Die Einrichtung der Sensor-Anordnung kann alternativ zu einer schaltungstechnischen Realisierung als Isolations-Einrichtung ausgeführt sein, die derart eingerichtet ist, dass sie den mit der Arbeitselektrode und der zusätzlichen Elektrode elektrisch gekoppelten elektrolytischen Analyten gegenüber der Umgebung des elektrolytischen Analyten elektrisch isoliert. Anders ausgedrückt stellt sich bei einer Sensor-Anordnung, bei der (nur) die Arbeitselektrode und die zusätzliche Elektrode mit einem elektrolytischen Analyten gekoppelt sind (z.B. in diesen eintauchen), aufgrund der kirchhoffschen Gesetze ein fester Bezug zwischen den Strömen an den beiden Elektroden ein. Insofern stellt die beschriebene Weiterbildung eine mechanische Realisierung der Einrichtung dar.

Die zusätzliche Elektrode kann eine Konstantpotential-Elektrode sein, die auf ein konstantes elektrisches Potential gebracht ist. Die zusätzliche Elektrode nicht also notwendigerweise mit dem Betriebsschaltkreis gekoppelt sein, sondern kann auch auf ein konstantes elektrisches Potential, beispielsweise das elektrische Massepotential, gebracht sein.

Die zusätzliche Elektrode kann alternativ mit dem Betriebsschaltkreis gekoppelt sein. In diesem Falle sind sowohl die Arbeitselektrode als auch die zusätzliche Elektrode mit dem Betriebsschaltkreis gekoppelt, so dass

unter Verwendung des Betriebsschaltkreises eine konstante Potentialdifferenz zwischen den beiden Elektroden aufrechterhalten werden kann.

- 5 Ferner kann bei der Sensor-Anordnung die Arbeitselektrode mit einer Funktionalisierung (z.B. Fängermoleküle, mit welchen zu erfassende Partikel hybridisieren können) versehen sein, an welcher Funktionalisierung Sensorereignisse stattfinden können, und die zusätzliche Elektrode kann mit
- 10 Ladungsträgerreservoir-Material versehen sein, das im Falle von Sensorereignissen an der Arbeitselektrode elektrische Ladungsträger zum Abpuffern von Stromstößen aufgrund von Sensorereignissen an der Arbeitselektrode bereitstellt. Bei einem dynamischen System, bei dem in sehr kurzer Zeit sehr
- 15 viele Oxidations- bzw. Reduktionsereignisse an der Arbeitselektrode erfolgen können, ist es vorteilhaft, dass an der zusätzlichen Elektrode, beispielsweise in ihrer Ausführung als Gegenelektrode, eine ausreichende Menge umsetzbarer Stoffe immobilisiert sind, die Ladungsträger
- 20 nachliefern können. Dadurch kann die Zeitkonstante des Systems gering gehalten werden, und es ist eine exakte Kontrolle der Elektrodenpotentiale ermöglicht.

- 25 Ferner kann die Sensor-Anordnung der Erfindung eine mit dem Elektrolyten elektrisch gekoppelte Konstantpotential-Elektrode aufweisen, die auf ein konstantes elektrisches Potential gebracht ist. Eine solche zusätzliche Elektrode, die beispielsweise auf das elektrische Massenpotential gebracht sein kann, kann dem elektrolytischen Analyten ein
- 30 konstantes elektrisches Potential bereitstellen.

- 35 Im Weiteren wird das erfindungsgemäße Sensor-Array, das erfindungsgemäße Sensor-Anordnungen enthält, näher beschrieben. Ausgestaltungen des Sensor-Arrays gelten auch für die Sensor-Anordnung und umgekehrt.

Bei dem erfindungsgemäßen Sensor-Array können die Sensor-Anordnungen im Wesentlichen matrixförmig angeordnet sein. Dies ermöglicht eine besonders hohe Integrationsdichte der Sensor-Anordnungen, was insbesondere für High-Throughput-
Analysen vorteilhaft ist, bei denen jede Sensor-Anordnung auf ein anderes Biomolekül sensitiv ist, beispielsweise auf Oligonukleotide unterschiedlicher Basensequenz.

Das Sensor-Array der Erfindung kann einen Steuerschaltkreis aufweisen, der zum Ansteuern, Auswählen und/oder Auslesen einer Sensor-Anordnung oder eines Teils der Sensor-Anordnungen (beispielsweise einer Zeile oder Spalte von Sensor-Anordnungen) eingerichtet ist. Ein solcher Steuerschaltkreis, der auf und/oder in einem Chip integriert sein kann oder von dem Chip extern vorgesehen sein kann, enthält häufig eine Vielzahl von Auswahltransistoren, Zeilen- und Spaltenleitungen, um gezielt einzelne Sensor-Anordnungen anzusteuern, auszuwählen bzw. ein Sensorsignal auszulesen.

Die zusätzliche Elektrode kann für zumindest einen Teil der Sensor-Anordnungen des Sensor-Arrays gemeinsam vorgesehen sein und kann als Konstantpotential-Elektrode eingerichtet sein, die auf ein konstantes elektrisches Potential (z.B. Massepotential) gebracht ist. Mittels Vorsehens der zusätzlichen Elektrode gemeinsam für einen Teil oder alle der Sensor-Anordnungen kann eine besonders platzsparende Anordnung geschaffen werden.

Ferner kann bei dem erfindungsgemäßen Sensor-Array zumindest bei einem Teil der Sensor-Anordnung die jeweilige zusätzliche Elektrode mit dem jeweiligen Betriebsschaltkreis gekoppelt sein, und es kann eine gemeinsame Konstantpotential-Elektrode vorgesehen sein, die auf ein konstantes elektrisches Potential gebracht ist. Auch diese Ausgestaltung ermöglicht eine vorteilhafte und platzsparende Anordnung der Sensor-Anordnungen des erfindungsgemäßen Sensor-Arrays.

Ausführungsbeispiele der Erfindung sind in den Figuren dargestellt und werden im Weiteren näher erläutert.

Es zeigen:

5

Figuren 1A, 1B unterschiedliche Betriebszustände einer Redox-Cycling-Sensor-Anordnung gemäß dem Stand der Technik,

10 Figur 2 ein Diagramm, welches ein Zyklo-Voltammogramm für para-Aminophenol darstellt,

Figur 3 eine Interdigitalelektroden-Anordnung gemäß dem Stand der Technik,

15 Figur 4 eine Sensor-Anordnung gemäß dem Stand der Technik,

Figur 5 ein schematisches Diagramm, das eine Strom-Potential-Charakteristik gemäß dem Stand der Technik darstellt,

20 Figur 6 ein charakteristisches Diagramm, das eine Strom-Potential-Charakteristik gemäß einem Ausführungsbeispiel der Erfindung darstellt,

25 Figur 7 eine Sensor-Anordnung gemäß einem ersten Ausführungsbeispiel der Erfindung,

Figur 8 eine Sensor-Anordnung gemäß einem zweiten Ausführungsbeispiel der Erfindung,

30 Figur 9 eine Sensor-Anordnung gemäß einem dritten Ausführungsbeispiel der Erfindung,

Figur 10 ein Sensor-Array gemäß einem ersten Ausführungsbeispiel der Erfindung,

35

Figur 11 ein Sensor-Array gemäß einem zweiten Ausführungsbeispiel der Erfindung,

Figur 12 eine Sensor-Anordnung gemäß einem vierten Ausführungsbeispiel der Erfindung,

5 Figur 13 eine Sensor-Anordnung gemäß einem fünften Ausführungsbeispiel der Erfindung,

Figur 14 eine Sensor-Anordnung gemäß einem sechsten Ausführungsbeispiel der Erfindung,

10 Figur 15 eine Sensor-Anordnung gemäß einem siebten Ausführungsbeispiel der Erfindung,

15 Figur 16 eine Sensor-Anordnung gemäß einem achten Ausführungsbeispiel der Erfindung.

Gleich oder ähnliche Komponenten in unterschiedlichen Figuren sind mit gleichen Bezugsziffern versehen.

20 Die Darstellungen in den Figuren sind schematisch und nicht maßstäblich.

Im Weiteren wird bezugnehmend auf Fig.5 und Fig.6 ein wesentlicher Aspekt der Erfindung in Abgrenzung zum Stand der Technik beschrieben. Hierfür werden Elektrodenstrombetrag-Elektrodenspannungs-Verläufe für eine Sensor-Anordnung gemäß dem Stand der Technik bezugnehmend auf Fig.5 und gemäß der Erfindung bezugnehmend auf Fig.6 erläutert.

30 In Fig.5 ist ein Diagramm 500 gezeigt, entlang dessen Abszisse 501 eine Elektrodenspannung aufgetragen ist, wohingegen entlang dessen Ordinate 502 ein betragsmäßiger Elektrodenstrom für eine Redox-Sensor-Anordnung gemäß dem Stand der Technik aufgetragen ist.

35 Anschaulich entspricht der Bereich positiver Elektrodenspannungen in Fig.5 dem Bereich, in dem an einer

Elektrode Oxidationen stattfinden, wohingegen in dem Bereich der Elektrodenspannung mit negativen Vorzeichen an einer Elektrode Reduktionen erfolgen. In Fig.5 ist exemplarisch eine Kurve gezeigt, die den Elektrodenstrombetrag-

5 Elektrodenspannungs-Verlauf 503 an einer aus dem Stand der Technik bekannten Sensor-Anordnung mit einer Referenzelektrode zeigt. Der Koordinatenursprung des Diagramms 500 entspricht einem Ruhepunkt 504 bzw.

Ruhpotential der Sensor-Elektrode. In einem Bereich 505 erfolgen erwünschte Umsetzungen unter Beteiligung zu erfassender Partikel an einer der Arbeitselektroden, wohingegen in einem Bereich 506 unerwünschte Umsetzungen von in einem elektrolytischen Analyten zusätzlich enthaltenen Komponenten erfolgen.

15

Anschaulich ist in Fig.5 eine schematische Darstellung des betragsmäßigen elektrischen Stroms an einer Elektrode in einem elektrochemischen System gemäß dem Stand der Technik gezeigt, wenn deren elektrisches Potential ausgehend von dem

20 Ruhepunkt 504 erhöht bzw. erniedrigt wird. Bei einer Erhöhung des elektrischen Potentials an einer Arbeitselektrode setzen zunächst die erwünschten Oxidationen ein, siehe Bereich 505.

Dies können beispielsweise Oxidationen von Ferrocen-Markierungen an zu erfassenden DNA-Halbsträngen sein. Bei einer weiteren Erhöhung der elektrischen Spannung werden zusätzliche Stoffe des elektrochemischen Systems in

25 unerwünschter Weise umgesetzt, siehe Bereich 506. Eine Gegenelektrode kompensiert den an der Arbeitselektrode fließenden Strom und wird hierfür von einer Potentiostaten-

30 Schaltung auf ein negatives elektrisches Potential gebracht. Gemäß dem Stand der Technik ist dieses Potential nicht exakt bestimmt, sondern hängt von den Inhaltstoffen des

Elektrolyten ab. Das Potential an der Arbeitselektrode wird gemäß dem Stand der Technik unter Verwendung einer

35 Referenzelektrode bestimmt, die das Potential des Elektrolyten konzentrationsunabhängig bestimmt. Das

Arbeitselektroden-Potential wird dann relativ zu diesem elektrischen Potential eingestellt.

Ein Aspekt der Erfindung wird anhand des in Fig.6 gezeigten

5 Diagramms 600 erläutert, entlang dessen Abszisse 601 eine Elektrodenspannung aufgetragen ist; wohingegen entlang dessen Ordinate 602 ein betragsmäßiger Elektrodenstrom aufgetragen ist.

10 Auch in Fig.6 ist ein Elektrodenstrom-Elektrodenspannungs-Verlauf 603 gezeigt, der sich jedoch in einem Bereich negativer Elektrodenspannungen von dem

Elektrodenstrombetrags-Elektrodenspannungsverlauf 503 aus Fig.5 unterscheidet. Wiederum entspricht der

15 Koordinatenursprung in Fig.6 einem Ruhepunkt 604 bzw. einem Ruhepotential. Ferner sind in Fig.6 ein Bereich erster erwünschter Umsetzungen 605 und ein Bereich zweiter erwünschter Umsetzungen 606 sowie ein Bereich unerwünschter Umsetzungen 607 gezeigt.

20

Anschaulich ist in Fig.6 der betragsmäßige Strom in einer Elektrode in einer erfindungsgemäßen elektrochemischen Sensor-Anordnung dargestellt, wenn das Potential der

25 Elektrode aus dem Ruhepunkt 604 heraus erhöht bzw. erniedrigt wird. Bei einer Erhöhung des elektrischen Potentials an der Arbeitselektrode, das heißt im Bereich positiver Elektrodenspannungen an der Abszisse 601, setzen zunächst die erwünschten Oxidationen ein, siehe Bereich 605. Dies können, beispielsweise Oxidationen von Ferrocen-Märkierungen an DNA-

30 Halbsträngen sein. Bei noch höheren elektrischen Spannungen werden zusätzliche Stoffe des elektrochemischen Systems umgesetzt, was nicht erwünscht ist, siehe Bereich 607. Eine Gegenelektrode hat den an der Arbeitselektrode fließenden Strom zu kompensieren und wird hierfür beispielsweise von

35 einer Potentiostaten-Schaltung auf ein ausreichend negatives Potential gebracht. Im Unterschied zum Stand der Technik, wo dieses Potential nicht exakt bestimmt ist und von den

Inhaltstoffen des Analyten abhängt, ist bei der erfundungsgemäßen Sensor-Anordnung dem Elektrolyten ein Zusatzstoff von ausreichend hoher Konzentration zugesetzt, dessen Reduktionspotential vergleichsweise nahe an dem

5 Ruhepotential 604 der Gegenelektrode liegt, zumindest näher als das Reduktionspotential anderer Inhaltsstoffe des Elektrolyten (siehe Fig.6, Bereich negativer Spannungen). Wird die Gegenelektrode nun von der Potentiostaten-Schaltung auf ein negatives elektrisches Potential gebracht, so kann 10 diese den erforderlichen Strom bereits bei einer geringeren Auslenkung des Potentials aus der Ruhelage 604 aufbringen, da zunächst der im Überschuss zugesetzte Zusatzstoff im Elektrolyten reduziert wird. Hierbei wird ausgenutzt, dass sowohl das Oxidationspotential des an der Arbeitselektrode 15 umzusetzenden Stoffes, als auch das Reduktionspotential des zugesetzten Zusatzstoffes bekannt sind. Ausschlaggebend für einen erfolgreichen Betrieb des erfundungsgemäßen Analysesystems ist nicht die Kenntnis beider Potentiale bezüglich eines Referenzpotentials, sondern es genügt die 20 Kenntnis der Differenz der beiden Potentiale. Diese Differenz ist unabhängig von einem Referenzpotential und zeigt nur eine schwache Abhängigkeit von der Zusammensetzung des Elektrolyten.

25 Im Weiteren wird bezugnehmend auf Fig.7 eine Sensor-Anordnung 700 gemäß einem ersten Ausführungsbeispiel der Erfindung beschrieben.

Bei der Sensor-Anordnung 700 ist ein elektrolytischer Analyt 30 701 in einem Reaktionsvolumen vorgesehen und mittels einer Isolations-Einrichtung 709 von der Umgebung elektrisch isoliert. In den elektrolytischen Analyt 701 tauchen eine Arbeitselektrode 702 und eine Gegenelektrode 703 ein. Ferner enthält die Sensor-Anordnung 700 einen Betriebsschaltkreis 35 704 mit einem Eingang 707, welcher mit der Arbeitselektrode 702 gekoppelt ist. Die Gegenelektrode 703 ist auf das elektrische Massepotential 705 gebracht. Ferner ist der

Betriebsschaltkreis 704 derart eingerichtet, das er ein positives Potential einer Elektrodenpotential-Einrichtung 706 der Arbeitselektrode 702 derart bereitstellen kann, dass zwischen der Arbeitselektrode 702 und der auf dem Massepotential befindlichen Gegenelektrode 703 eine konstante Spannung angelegt ist. An einem Ausgang 708 des Betriebsschaltkreises 704 ist ein Messwert, das heißt ein Sensorsignal, bereitgestellt, beispielsweise eine Spannung V_{out} oder ein Strom I_{out} .

10

Die Sensor-Anordnung 700 ist zum Erfassen von in dem elektrolytischen Analyten 701 möglicherweise enthaltenen Partikeln eingerichtet. Die Arbeitselektrode 702 ist derart eingerichtet, dass in Anwesenheit des möglicherweise zu erfassenden Partikel aufweisenden Analyten 701 in der Sensor-Anordnung 700 an der Arbeitselektrode 700 Sensorereignisse stattfinden. Hierfür sind an der Arbeitselektrode 702 Fängermoleküle immobilisiert, die mit in dem Analyten 701 möglicherweise enthaltenden DNA-Halbsträngen hybridisieren können. Die Gegenelektrode 703 ist mit dem elektrolytischen Analyten 701 elektrisch gekoppelt, indem sie in den Analyten 701 eintaucht. Der Betriebsschaltkreis 704 ist derart eingerichtet, dass er zwischen den Elektroden 702, 703 eine konstante Potentialdifferenz V einstellt. Die Isolations-Einrichtung 709 ermöglicht, dass die an der Arbeitselektrode 702 und an der Gegenelektrode 703 fließenden elektrischen Ströme betragsmäßig gleich sind.

Die Sensor-Anordnung 700 ist somit ein Zwei-Elektroden-System eingerichtet, bei dem sowohl die Arbeitselektrode 702 als auch die Gegenelektrode 703 in das gleiche Reaktionsvolumen (Analyt 701) eintauchen, welches gegenüber der Umgebung mittels der Isolations-Einrichtung 709 elektrisch isoliert ist. Das Elektrolyt-Potential wird sich demzufolge auf einen Wert einstellen, bei dem an beiden Elektroden 702, 703 betragsmäßig der gleiche Strom fließt (Kirchhoff-Gesetze). Der Potentialunterschied zwischen den beiden Elektroden 702,

703 wird mittels des Betriebsschaltkreises 704 und der Elektrodenpotential-Einrichtung 706 gesteuert und auf einen Wert eingestellt, der zum Betrieb der Sensor-Anordnung 700 geeignet ist. Die Sensor-Anordnung 700 ist gut für ein 5 quasistatisches Sensorsystem geeignet, wie beispielsweise eine auf dem Redox-Cycling-Prinzip basierende Sensor-Anordnung. Bei einem Redox-Cycling-Sensor ist ein Zusatzstoff mit ausreichend hoher Konzentration bereits inhärent vorhanden und muss nicht extra zugesetzt werden. Der 10 redoxaktive Stoff ist bei Redox-Cycling (z.B. unter Verwendung von para-Aminophenol) ein Stoff mit bekanntem Redoxverhalten. Mit der Sensor-Anordnung 700 kann ein Elektrodenstrombetrag-Elektrodenspannungsverlauf erhalten werden, wie er beispielsweise in Fig. 6 gezeigt ist.

15

Im Weiteren wird bezugnehmend auf Fig. 8 eine Sensor-Anordnung 800 gemäß einem zweiten Ausführungsbeispiel der Erfindung beschrieben.

20 Die in Fig. 8 gezeigte Sensor-Anordnung 800 unterscheidet sich von der in Fig. 7 gezeigten Sensor-Anordnung 700 im Wesentlichen dadurch, dass die Gegenelektrode 703 nicht auf elektrischem Massepotential 705 befindlich ist, sondern über einen zusätzlichen Eingang 801 des Betriebsschaltkreises 704.

25 25 mit dem Betriebsschaltkreis 704 gekoppelt ist. Unter Verwendung der Elektrodenpotential-Einrichtung 706 wird somit mittels des Betriebsschaltkreises 704 zwischen die Elektroden 702, 703 eine vorgegebene Spannung V angelegt.

30 Ein Unterschied zwischen der Sensor-Anordnung 700 und der in Fig. 8 gezeigten Sensor-Anordnung 800 besteht darin, dass bei der Sensor-Anordnung das elektrische Potential der Gegenelektrode 703 fest vorgegeben ist, indem die Gegenelektrode 703 in Fig. 7 auf das elektrische

35 Massepotential 705 gebracht ist. Im Unterschied dazu ist bei der Sensor-Anordnung 800 das elektrische Potential beider Elektroden 702, 703 frei. Bei der Sensor-Anordnung 800 stellt

der Betriebsschaltkreis 704 sicher, dass das elektrische Potential der beiden Elektroden 702, 703 einen nutzbaren Spannungsbereich des Betriebsschaltkreises 704 nicht verlässt.

5

Im Weiteren wird bezugnehmend auf Fig.9 eine Sensor-Anordnung 900 gemäß einem dritten Ausführungsbeispiel der Erfindung beschrieben.

10. Die Sensor-Anordnung 900 unterscheidet sich von der in Fig.8 gezeigten Sensor-Anordnung 800 im Wesentlichen dadurch, dass eine Masseelektrode 901 zusätzlich zu den anderen Komponenten der Sensor-Anordnung 800 bei der Sensor-Anordnung 900 bereitgestellt ist. Die Masseelektrode 901 ist in den elektrolytischen Analyten 701 eingetaucht und somit mit dem Analyten 701 gekoppelt. Auch bei der Sensor-Anordnung 900 ist eine Isolations-Einrichtung 709 zum Begrenzen des Reaktionsvolumens vorgesehen. Ein zusätzlicher Unterschied zwischen der Sensor-Anordnung 900 und der Sensor-Anordnung 800 ist darin zu sehen, dass aufgrund des Hinzufügens der Masseelektrode 901 nunmehr nicht zwangsläufig die elektrischen Ströme an den Elektroden 702, 703 betragsmäßig gleich groß sein müssen. Aufgrund des Anlegens eines extern vorgegebenen Potentials, nämlich des elektrischen 15. Massepotentials 705, an den elektrolytischen Analyten 701 führen nun die Kirchhoff-Gesetze nicht mehr notwendigerweise dazu, dass die elektrischen Ströme an den Elektroden 702, 703 betragsmäßig gleich sind. Um dennoch sicherzustellen, dass ein Verhältnis der elektrischen Ströme an der 20. Arbeitselektrode 702 und an der Gegenelektrode 703 im Wesentlichen konstant ist, ist bei der Sensor-Anordnung 900 der Betriebsschaltkreis 704 derart eingerichtet, dass das Verhältnis dieser beiden Ströme im Wesentlichen konstant bleibt. Mit anderen Worten ist bei der Sensor-Anordnung 900 25. aufgrund einer schaltungstechnischen Konfiguration ein konstantes Stromverhältnis ermöglicht. Der Betriebsschaltkreis 704 kann sich an den

Elektrodenanschlüssen 707, 801 wie eine ideale Stromquelle verhalten. Mittels der zusätzlichen Masseelektrode 901 ist das Potential des elektrolytischen Analyten 701 festgelegt.

5 Im Weiteren wird bezugnehmend auf Fig.10 ein Sensor-Array 1000 gemäß einem ersten Ausführungsbeispiel der Erfindung beschrieben.

Das Sensor-Array 1000 enthält ein Reaktionsvolumen, in welches ein elektrolytischer Analyt 701 eingefüllt ist. In den elektrolytischen Analyten 701 tauchen eine erste Arbeitselektrode 1001, eine zweite Arbeitselektrode (nicht gezeigt), ..., und eine n-te Arbeitselektrode 1002 ein. Ferner taucht in den elektrolytischen Analyten 701 eine für alle Sensor-Anordnungen des Sensor-Arrays 1000 gemeinsame Gegenelektrode 1003 in den Analyten ein, welche gemeinsame Gegenelektrode 1003 auf ein elektrische Massepotential 705 gebracht ist. Jeder der ersten bis n-ten Arbeitselektroden 1001, 1002 ist ein Betriebsschaltkreis 1004, 1005 zugeordnet.

10 Der ersten Arbeitselektrode 1001 ist ein erster Betriebsschaltkreis 1004 zugeordnet, der zweiten Arbeitselektrode ist ein zweiter Betriebsschaltkreis (nicht gezeigt) zugeordnet ..., und der n-ten Arbeitselektrode 1002 ist ein n-ter Betriebsschaltkreis 1005 zugeordnet. Jede Arbeitselektrode ist mit einem Eingang 707 des zugehörigen Betriebsschaltkreises gekoppelt. An einem jeweiligen Ausgang 708 eines jeweiligen Betriebsschaltkreises ist ein Sensorsignal in Form eines Sensorstromes einer Sensorspannung, etc. bereitgestellt, welches für an der zugehörigen Arbeitselektrode erfolgte Sensorereignisse charakteristisch ist. Jeder Betriebsschaltkreis enthält eine Elektrodenpotential-Einrichtung 706, welche derart eingerichtet ist, dass sie das elektrische Potential zwischen der dem jeweiligen Betriebsschaltkreis zugeordneten Arbeitselektrode und der gemeinsamen Gegenelektrode 1003 konstant hält.

Bei dem Sensor-Array 1000 sind somit insgesamt n Einheiten von Arbeitselektroden und zugehörigen Betriebsschaltkreisen vorgesehen, welche n Einheiten oder Sensor-Anordnungen beispielsweise matrixförmig angeordnet sein können (was in

5 der schematischen Darstellung von Fig.10 nicht gezeigt ist).

In Fig.10 ferner nicht gezeigt ist eine Auswahl- und Steuerelektronik zum Auswählen, Ansteuern bzw. Auslesen aus einer jeweiligen der Arbeitselektroden. Das Sensor-Array 1000 ist anschaulich eine Anordnung einer Mehrzahl von Sensor-
10 Anordnungen, die als hochintegriertes Analysesystem verschaltet sind und gemeinsam betrieben werden können. Die gemeinsame Gegenelektrode 1003 kann mit einer Fläche vorgesehen sein, die wesentlich größer ist als jede Einzelfläche einer der Arbeitselektroden 1001, 1002.

15

Im Weiteren wird bezugnehmend auf Fig.11 ein Sensor-Array 1100 gemäß einem zweiten Ausführungsbeispiel der Erfindung beschrieben.

20 Das Sensor-Array 1100 unterscheidet sich von dem in Fig.10 gezeigten Sensor-Array 1000 im Wesentlichen dadurch, dass jeder Arbeitselektrode 1001, 1002 bei dem Sensor-Array 1100 eine individuelle Gegenelektrode 1102, 1103 zugeordnet ist. Diese individuelle Gegenelektrode ist an einen zusätzlichen
25 Anschluss 801 des jeweils zugehörigen Betriebsschaltkreises 1004, 1005 angeschlossen. Ferner taucht eine gemeinsame Masseelektrode 1101 in den Elektrolyten 701 ein, die eine größere Fläche als jede der Arbeitselektroden 1001, 1002 bzw. jede der Gegenelektroden 1102, 1103 aufweist. Die gemeinsame Masseelektrode 1101 ist auf elektrisches Massepotential 705 gebracht. Somit ist das Sensor-Array 1100 aus n Sensor-
30 Anordnungen gebildet, nämlich einer ersten Sensor-Anordnung mit erster Arbeitselektrode 1001, erster Gegenelektrode 1102 und erstem Betriebsschaltkreis 1004, einer zweiten Sensor-
35 Anordnung (nicht gezeigt) mit zweiter Arbeitselektrode, zweiter Gegenelektrode und zweitem Betriebsschaltkreis, ... und einer n-ten Sensor-Anordnung mit einer n-ten

Arbeitselektrode 1002, einer n-ten Gegenelektrode 1103 und einem n-ten Betriebsschaltkreis 1005. Es sind insgesamt n Einheiten oder Sensor-Anordnungen matrixförmig angeordnet, wobei wiederum eine geeignete Steuerelektronik (nicht gezeigt) vorgesehen sein kann.

Gemäß Fig.11 ist jeder Arbeitselektrode individuell eine Gegenelektrode mit im Vergleich zu der gemeinsamen Gegenelektrode 1003 aus Fig.10 deutlich verringelter Fläche zugeordnet. Die Potentialdifferenz zwischen der Gegenelektrode und der zugeordneten Arbeitselektrode jeder der Sensor-Anordnungen wird konstant gehalten. Die Betriebsschaltkreise der Arbeitselektroden messen den jeweils auftretenden Strom und stellen diesen als Messsignal einer Auswerteschaltung (nicht gezeigt) bereit, welche an den Ausgang 708 angeschlossen ist.

Für den Fall, dass das Reaktionsvolumen, das heißt der elektrolytische Analyt 701, eines einzelnen elektrochemischen Systems (einer einzelnen Sensor-Anordnung) nicht elektrisch isoliert ist, also ein Strom über zusätzliche, beispielsweise benachbarte Elektroden abfließen kann (siehe insbesondere Fig.11, aber auch Fig.10) ist für einen stabilen Betrieb der Sensor-Anordnung mittels Steuerns sowohl des Stromes an den Arbeitselektroden als auch an den Gegenelektroden sicherzustellen, dass in die jeweilige Gegenelektrode gleich viel Strom hineinfließt wie der Arbeitselektrode entnommen wird. Dadurch kann kein Strom über andere Elektroden im Reaktionsvolumen abfließen. Dieses Steuern kann mittels einer Schaltung in dem zugeordneten Betriebsschaltkreis erfolgen, die zum einen die Spannungsdifferenz zwischen der Arbeitselektrode und der Gegenelektrode auf einem bestimmten, vorgebbaren Wert einstellt und simultan den an der Arbeitselektrode gemessenen Strom wieder in die Gegenelektrode einspeist. Letzteres kann beispielsweise unter Verwendung einer geeigneten Stromspiegel-Schaltung erfolgen. Da derartige Stromspiegel-Schaltungen einen geringen Fehler

aufweisen können, das heißt einen von "minus eins" geringfügig abweichenden Kopierfaktor, ist ein solcher Fehlerstrom entweder schaltungsintern zu eliminieren oder von einer zusätzlichen Massenelektrode aufzunehmen, die im Reaktionsvolumen angeordnet ist (vergleiche Fig.11). Häufig ist der Fehler einer Stromspiegel-Schaltung aber auch vernachlässigbar gering.

Eine solche Schaltung bietet Vorteile bei hochintegrierten parallelbetriebenen System aus Arbeits- und Gegenelektroden. Lokale Änderungen der Konzentrationsverhältnisse führen nicht zu Instabilitäten des Systems. Jedes Subsystem der Matrix stellt selbständig die Potentialdifferenz an den Elektroden ein und stellt sicher, dass beide Elektrodenströme dem Betrage nach im Wesentlichen gleich sind. Somit ist auch das Potential der Elektroden gegenüber dem Elektrolyten frei, und es stellt sich automatisch so ein, dass lokale Konzentrationsänderungen ausgeglichen werden.

Im Weiteren wird bezugnehmend auf Fig.12 eine Sensor-Anordnung 1200 gemäß einem vierten Ausführungsbeispiel der Erfindung beschrieben.

Die Sensor-Anordnung 1200 ähnelt der in Fig.8 gezeigten Sensor-Anordnung 800. In Fig.12 ist gezeigt, dass die Arbeitselektrode 1201 mit Fänger molekülen 1202 bedeckt ist, die auf der Arbeitselektrode 1201 immobilisiert sind. Auf einer Gegenelektrode 1203 ist gemäß Fig.12 eine Ladungsreservoir-Schicht 1204 zum bedarfsweisen Bereitstellen elektrischer Ladungsträger vorgesehen. Insofern kann man davon sprechen, dass sowohl die Arbeitselektrode 1201 unter Verwendung der Fänger moleküle 1202 geeignet funktionalisiert ist, und das zusätzlich auch die Gegenelektrode 1203 mittels der Ladungsreservoir-Schicht 1204 funktionalisiert ist. Die Ladungsreservoir-Schicht 1204 kann beispielsweise unter Verwendung einer Polymermatrix realisiert werden, so dass nahe der Oberfläche der Gegenelektrode 1203 ein reduzierbarer

bzw. oxidierbarer Stoff vorgesehen sein kann, abhängig davon, ob an der Arbeitselektrode Oxidationen oder Reduktionen stattfinden.

5 Die Sensor-Anordnung 1200 ist besonders vorteilhaft, wenn ein Analysesystem nicht nur quasistatisch betrieben werden soll, sondern wenn dynamische Messungen durchgeführt werden sollen (z.B. Messungen, bei denen Spannungssprünge auftreten oder Wechselspannungs-Voltammetrie). Handelt es sich um ein
10 System, bei dem zu erfassende Partikel (z.B. DNA-Halbstränge) mit auf der Oberfläche der Arbeitselektrode 1201 immobilisierten Fängermolekülen 1202 hybridisieren (z.B. bei einem DNA-Sensor mit elektrochemischen Markierungen), so kann bei einem Match in kürzester Zeit eine vergleichsweise große Ladungsmenge an der Arbeitselektrode 1201 anfallen. Daher ist
15 bei der Sensor-Anordnung 1200 auch auf der Gegenelektrode 1203 eine ausreichend große Menge umsetzbarer Stoffe als Ladungsreservoir-Schicht 1204 immobilisiert. Wäre dies nicht der Fall, müsste der umzusetzende Stoff erst aus der Lösung
20 zur Gegenelektrode 1203 diffundieren, was die Zeitkonstante des Systems beträchtlich vergrößern würde und nicht in allen Fällen eine exakte Kontrolle der Elektrodenpotentiale zulassen würde.

25 In dynamischen Systemen ist es zudem vorteilhaft, dass sich die Flächen der Arbeitselektrode 1201 und der Gegenelektrode 1203 nicht wesentlich unterscheiden. Die Doppelschichtkapazität einer Elektrode nimmt näherungsweise linear mit der Fläche der Elektrode zu. Ist die Fläche der
30 Gegenelektrode wesentlich größer als die der Arbeitselektrode, so ist die Kopplung der Gegenelektrode an den elektrolytischen Analyten 701 wesentlich besser als die der Arbeitselektrode. In diesem Fall wird bei Spannungsänderungen die elektrische Ladung hauptsächlich in
35 der Doppelschichtkapazität gespeichert, und es kommt nicht in ausreichendem Maße zu den erforderlichen Umsetzungen an der Gegenelektrode, die zur Stabilisierung der

Elektrodenpotentiale notwendig sind. Bei einem Spannungssprung würde dies zu einer unerwünschten Verschiebung des Elektrolyt-Potentials und somit zu unkontrollierten Umsetzungen an der Arbeitselektrode führen.

5 Aus den gleichen Gründen ist auch eine im Vergleich zur Gegenelektrode zu große Arbeitselektrode nachteilig für die Stabilität des Systems. Werden Elektrodenflächen dennoch stark unterschiedlich gewählt, so ist dies bei der Wahl der Sprungspannungen zu berücksichtigen. Die Form der Elektroden
10 ist grundsätzlich frei wählbar, jedoch sollten Arbeitselektrode und Gegenelektrode in möglichst kleinem Abstand voneinander angeordnet sein. Sofern es der Herstellungsprozess des Sensors erlaubt, können
15 Interdigitalelektroden verwendet werden. In diesem Fall ist sichergestellt, dass beide Elektroden der gleichen chemischen Umgebung ausgesetzt sind und somit ihr elektrochemisches Potential gegenüber dem Elektrolyten näherungsweise gleich ist.
20 Im Weiteren wird bezugnehmend auf Fig.13 eine Sensor-Anordnung gemäß einem fünften Ausführungsbeispiel der Erfindung beschrieben.

Die Sensor-Anordnung 1300 weist eine Interdigitalelektroden-Anordnung aus einer Generatorelektrode 1301 und einer Kollektorelektrode 1302 auf, die fingerförmig miteinander verzahnt sind. Ein elektrochemisches System 1310 weist abgesehen von den Elektroden 1301, 1302 eine Gegenelektrode 25 1303 auf, die wie die Elektroden 1301, 1302 in einen elektrolytischen Analyten eintaucht. Die Gegenelektrode 1303 ist mit einem Ausgang 1304c eines ersten Operationsverstärkers 1304 gekoppelt. Ferner ist die Generatorelektrode 1301 mit einem ersten Source-/Drain-Anschluss eines ersten n-MOS-Feldeffekttransistor 30 1313 gekoppelt und ist mit einem nichtinvertierenden Eingang 1305a eines zweiten Operationsverstärkers 1305 gekoppelt. Ein invertierender Eingang 1305b des zweiten
35

Operationsverstärkers 1305 ist auf das elektrische Potential AGND+V_{ox} gebracht. Die Kollektorelektrode 1302 ist mit einem ersten Source-/Drain-Anschluss eines zweiten p-MOS-Feldeffekttransistors 1316 gekoppelt und ist mit dem nichtinvertierenden Eingang 1306a eines dritten Operationsverstärkers 1306 gekoppelt. Der invertierende Eingang 1306b des dritten Operationsverstärkers 1306 ist auf das elektrische Potential AGND+V_{red} gebracht. Der Ausgang 1305c des zweiten Operationsverstärkers 1305 ist mit dem Gate-Anschluss des ersten n-MOS-Feldeffekttransistor 1313 gekoppelt. Ferner ist der Ausgang 1306c des dritten Operationsverstärkers 1306 mit dem Gate-Anschluss des zweiten n-MOS-Feldeffekttransistor 1316 gekoppelt. Der zweite Source-/Drain-Anschluss des ersten n-MOS-Feldeffekttransistor 1313 ist mit einem Gate-Anschluss und mit einem ersten Source-/Drain-Anschluss eines ersten n-MOS-Feldeffekttransistor 1314 gekoppelt, dessen zweiter Source-/Drain-Anschluss auf das Versorgungsspannungspotential 1307 gebracht ist. Ferner ist der Gate-Anschluss des ersten n-MOS-Feldeffekttransistor 1314 mit den Gate-Anschlüssen eines dritten n-MOS-Feldeffekttransistor 1318 und eines vierten n-MOS-Feldeffekttransistor 1320 gekoppelt. Erste Source-/Drain-Anschlüsse der dritten und vierten n-MOS-Feldeffekttransistoren 1318, 1320 sind auf dem Versorgungsspannungspotential 1307. Ferner ist der zweite Source-/Drain-Anschluss des vierten n-MOS-Feldeffekttransistor 1320 mit einem ersten Signalausgang 1308 zum Bereitstellen eines Sensorsignals gekoppelt, das charakteristisch für Sensorsignale an der Generatorelektrode 1301 ist. Ferner ist der zweite Source-/Drain-Anschluss des dritten n-MOS-Feldeffekttransistor 1318 mit einem ersten Anschluss eines ersten ohmschen Widerstandes 1311 gekoppelt, dessen zweiter Anschluss mit einem ersten Anschluss eines zweiten ohmschen Widerstandes 1312 gekoppelt ist. Der zweite Anschluss des zweiten ohmschen Widerstandes 1312 ist mit einem ersten Source-/Drain-Anschluss eines dritten n-MOS-Feldeffekttransistor 1317 gekoppelt, dessen zweiter

Source-/Drain-Anschluss auf das elektrische Massepotential 705 gebracht ist. Ferner ist der Gate-Anschluss des dritten n-MOS-Feldeffekttransistors 1317 mit einem Gate-Anschluss und mit einem ersten Source-/Drain-Anschluss des zweiten n-MOS-

5 Feldeffekttransistor 1315 gekoppelt, dessen zweiter Source-/Drain-Anschluss auf das elektrische Massepotential 705 gebracht ist. Der Gate-Anschluss des dritten n-MOS-Feldeffekttransistor 1317 ist ferner mit einem Gate-Anschluss eines vierten n-MOS-Feldeffekttransistor 1319 gekoppelt.

10 Ferner ist der erste Source-/Drain-Anschluss des vierten n-MOS-Feldeffekttransistor 1319 mit einem zweiten Signalausgang 1309 gekoppelt, an welchem ein elektrisches Sensorsignal bereitgestellt ist, welches für Sensorsignale an der Kollektorelektrode 1302 charakteristisch ist. Der zweite

15 Source-/Drain-Anschluss des vierten n-MOS-Feldeffekttransistor 1319 ist auf das elektrische Massepotential 705 gebracht. Zwischen den beiden ohmschen Widerständen 1311, 1312 ist ein elektrischer Knotenpunkt angeordnet, der auf einem Potential Vref ist. Dieser ist mit

20 dem invertierenden Eingang 1304b des ersten Operationsverstärkers gekoppelt.

Anschaulich wird bei der Schaltung der Sensor-Anordnung 1300 das korrekte Referenzpotential aus einem Vergleich der elektrischen Ströme an den beiden Arbeitselektroden, das heißt an der Generatorelektrode 1301 und an der Kollektorelektrode 1302, abgeleitet. Die Mess- und Regelschaltung für die Generator- und Kollektorelektroden 1301, 1302 ist ähnlich wie in der in Fig. 4 gezeigten Schaltung gemäß dem Stand der Technik. Die an der Generatorelektrode 1301 und an der Kollektorelektrode 1302 fließenden Ströme werden in einem Pfad unter Verwendung des dritten n-MOS-Feldeffekttransistor 1318, des ersten ohmschen Widerstandes 1311 sowie des zweiten ohmschen Widerstandes 35 1312 und des dritten n-MOS-Feldeffekttransistor 1317 voneinander subtrahiert und die Differenz an dem Knoten Vref bereitgestellt. Ist beispielsweise in einem ersten

Betriebszustand der Strom an der Generatorelektrode 1301 betragsmäßig größer als an der Kollektorelektrode 1302, so wird die Spannung an Knotenpunkt Vref über den dritten n-MOS-Feldeffekttransistor 1318 und den ersten ohmschen Widerstand 1311 steigen. Dies führt zu einer Absenkung des elektrischen Potentials an der Gegenelektrode 1303. Dies wiederum verringert den Generatorstrom. Im Gleichgewicht wird Vref auf die Spannung AGND nachgeregelt, wie sie an dem nichtinvertierenden Eingang 1304a des ersten Operationsverstärkers 1304 bereitgestellt ist. Ist dagegen beispielsweise in einem zweiten Betriebszustand der Strom an der Generatorelektrode 1301 betragsmäßig kleiner als an der Kollektorelektrode, so wird das Potential an der Gegenelektrode 1303 erhöht. Dies wiederum erhöht den Generatorstrom.

Bei der Sensor-Anordnung 1300 ist eine Referenzelektrode, wie gemäß dem Stand der Technik erforderlich, entbehrlich. Die gemessenen Ströme als Sensorsignale sind an den ersten und zweiten Signalausgängen 1308, 1309 bereitgestellt. Es ist anzumerken, dass die Ströme aus dem Signal an der Generatorelektrode 1301 bzw. an der Kollektorelektrode 1302 zu zwei separaten Sensorsignalen an den ersten und zweiten Signalausgängen 1308, 1309 führen, welche allerdings dieselbe Sensorinformation beinhalten. Insofern steht die Information bei der Sensor-Anordnung 1300 redundant zur Verfügung und kann beispielsweise gemittelt werden, wodurch die Sensitivität der Sensor-Anordnung weiter erhöht wird.

Im Weiteren wird bezugnehmend auf Fig.14 eine Sensor-Anordnung 1400 gemäß einem sechsten Ausführungsbeispiel der Erfindung beschrieben.

Bei der Sensor-Anordnung 1400 ist im Unterschied zu der Sensor-Anordnung 1300 auch eine Gegenelektrode 1303 entbehrlich. Daher ist bei der Sensor-Anordnung 1400 das elektrochemische System 1310 aus der Generatorelektrode 1301,

der Kollektorelektrode 1302 und dem elektrolytischen Analyten gebildet, in welchem die Elektroden 1301, 1302 eingetaucht sind. Da bei der Sensor-Anordnung 1400 eine Gegenelektrode nicht vorgesehen ist, entfallen auch die Operationsverstärker 5 1304 zum Ansteuern der Gegenelektrode 1303 sowie der Pfad aus Fig.13, in welchem die ohmschen Widerstände 1311, 1312 enthalten sind. Ferner ist lediglich ein einziger Signalausgang 1401 vorgesehen, anstelle der zwei Signalausgänge 1308, 1309 aus Fig.13.

10

Anschaulich stellt sich das Potential des elektrolytischen Analyten aufgrund der betragsmäßig im Wesentlichen gleichen Ströme an der Generatorelektrode 1301 und an der Kollektorelektrode 1302 automatisch ein. In Fig.14 ist die 15 Potentiostatenfunktion komplett in das Sensorfeld integriert. Bei der Sensor-Anordnung 1400 ist der Zweig zum Erfassen des Stromes in der Generatorelektrode 1301 gegenüber Fig.13 im Wesentlichen unverändert. Der dort gemessene Strom wird über den dritten n-MOS-Feldeffekttransistor 1318, den dritten n- 20 MOS-Feldeffekttransistor 1317 und den zweiten n-MOS-Feldeffekttransistor 1315 in den Zweig der Kollektorelektrode 1302 eingespiegelt. Anschaulich dienen die genannten Komponenten somit als Stromspiegel-Schaltkreis. Ferner ist anzumerken, dass bei dem dritten n-MOS-Feldeffekttransistor 25 1317 der Gate-Anschluss und der nicht auf Massepotential 705 befindliche Source-/Drain-Bereich miteinander gekoppelt sind.

Der Strom durch die Kolléktorelektrode 1302 wird durch die beschriebenen Maßnahmen begrenzt und kann den Strom durch die 30 Generatorelektrode dem Betrage nach nicht übersteigen.

Im Weiteren wird bezugnehmend auf Fig.15 eine Sensor-Anordnung 1500 gemäß einem siebten Ausführungsbeispiel der Erfindung beschrieben.

35

Die Sensor-Anordnung 1500 unterscheidet sich von der Sensor-Anordnung 1400 im Wesentlichen dadurch, dass die aus dem

dritten Operationsverstärker 1306 gebildete Regelschaltung für die Spannungsregelung an der Kollektorelektrode 1302 durch einen Sourcefolger ersetzt ist, der aus dem in der in Fig.15 gezeigten Weise verschalteten zweiten n-MOS-
5 Feldeffekttransistor 1316 gebildet ist. Die Kollektorelektrode 1302 ist mit einem Source-/Drain-Anschluss des zweiten n-MOS-Feldeffekttransistor 1316 gekoppelt und ist ferner mit dem invertierenden Eingang 1305b des zweiten Operationsverstärkers 1305 gekoppelt. An den Gate-Anschluss
10 des als Sourcefolger verschalteten zweiten n-MOS-Feldeffekttransistors 1316 ist ein vorgebares Konstantpotential AGND angelegt. Die Spannungsdifferenz zwischen den beiden Elektroden 1301, 1302 wird über den zweiten Operationsverstärker 1305 eingestellt. Der Vorteil
15 bei der Sensor-Anordnung 1500 ist abgesehen von der schaltungstechnischen Vereinfachung auch die Tatsache, dass lediglich ein Regelverstärker (Einsparung des Operationsverstärkers 1306) vorhanden ist und somit die Stabilität der Schaltung in der Regelschaltung leicht zu
20 gewährleisten ist.

Im Weiteren wird bezugnehmend auf Fig.16 eine Sensor-Anordnung 1600 gemäß einem achten Ausführungsbeispiel der Erfindung beschrieben.

25 Die Sensor-Anordnung 1600 entspricht im Wesentlichen der Sensor-Anordnung 1500 und stellt ein modifiziertes Ausführungsbeispiel dar, bei dem wiederum nur ein einziger Operationsverstärker 1305 erforderlich ist, ohne dass
30 Sourcefolger 1316 erforderlich ist.

In diesem Dokument sind folgende Veröffentlichungen zitiert:

[1] Hofmann, F et al. "Passive DNA Sensor with Gold
Electrodes Fabricated in a CMOS Backend Process"
5 Proc. ESSDERC 2002, Digest of Tech. Papers, Seiten
487 bis 490

[2] Thewes, R et al. "Sensor Arrays for Fully Electronic DNA
10 Detection on CMOS", ISSCC, Digest of Tech. Papers,
2002, Seiten 350 bis 351

[3] Hintsche, R et al. "Microelectrode arrays and application
to biosensing devices", Biosensors & Bioelectronics,
15 Vol. 9, Seiten 697 bis 705, 1994

[4] Hintsche, R et al. "Microbiosensors Using Electrodes Made
in Si-Technology", Frontiers in Biosensorics,
Fundamental Aspects, F. W. Scheller et al. (eds.),
20 Dirk Hauser Verlag, Basel, Seiten 267 bis 283, 1997

Bezugszeichenliste

- 100 Redox-Cycling-Sensor-Anordnung
- 101 erste Gold-Elektrode
- 102 zweite Gold-Elektrode
- 103 Substrat
- 104 DNA-Fänger moleküle
- 105 Analyt
- 106 erste DNA-Halbstränge
- 107 zweite DNA-Halbstränge
- 108 Markierung
- 109 Zusatzmoleküle
- 110 reduzierte Moleküle
- 111 oxidierte Moleküle
- 200 Diagramm
- 201 Abszisse
- 202 Ordinate
- 300 Interdigitalelektroden-Anordnung
- 301 Generatorelektrode
- 302 Kollektorelektrode
- 303 Referenzelektrode
- 304 Gegenelektrode
- 305 Substrat
- 306 Komparator
- 307 erstes Amperemeter
- 308 zweites Amperemeter
- 400 Sensor-Anordnung
- 401 elektrochemisches System
- 402 erster Operationsverstärker
- 403 zweiter Operationsverstärker
- 404 dritter Operationsverstärker
- 405 erster p-MOS-Feldeffekttransistor
- 406 erster n-MOS-Feldeffekttransistor
- 407 zweiter p-MOS-Feldeffekttransistor
- 408 zweiter n-MOS-Feldeffekttransistor

2

- 409 dritter p-MOS-Feldeffekttransistor
- 410 dritter n-MOS-Feldeffekttransistor
- 411 erster Sensorstrom-Ausgang
- 412 zweiter Sensorstrom-Ausgang
- 500 Diagramm
- 501 Abszisse
- 502 Ordinate
- 503 Elektrodenstrombetrag-Elektrodenspannungs-Verlauf
- 504 Ruhepunkt
- 505 Bereich erwünschter Umsetzungen
- 506 Bereich unerwünschter Umsetzungen
- 600 Diagramm
- 601 Abszisse
- 602 Ordinate
- 603 Elektrodenstrombetrag-Elektrodenspannungs-Verlauf
- 604 Ruhepunkt
- 605 Bereich erster erwünschter Umsetzungen
- 606 Bereich zweiter erwünschter Umsetzungen
- 607 Bereich unerwünschter Umsetzungen
- 700 Sensor-Anordnung
- 701 elektrolytischer Analyt
- 702 Arbeitselektrode
- 703 Gegenelektrode
- 704 Betriebsschaltkreis
- 705 Massepotential
- 706 Elektrodenpotential-Einrichtung
- 707 Eingang
- 708 Ausgang
- 709 Isolations-Einrichtung
- 800 Sensor-Anordnung
- 801 zusätzlicher Eingang
- 900 Sensor-Anordnung
- 901 Masseelektrode
- 1000 Sensor-Array
- 1001 erste Arbeitselektrode

- 1002 n-te Arbeitselektrode
- 1003 gemeinsame Gegenelektrode
- 1004 erster Betriebsschaltkreis
- 1005 n-ter Betriebsschaltkreis
- 1100 Sensor-Array
- 1101 gemeinsame Masseelektrode
- 1102 erste Gegenelektrode
- 1103 n-te Gegenelektrode
- 1200 Sensor-Anordnung
- 1201 Arbeitselektrode
- 1202 Fänger moleküle
- 1203 Gegenelektrode
- 1204 Ladungsreservoir-Schicht
- 1300 Sensor-Anordnung
- 1301 Generatorelektrode
- 1302 Kollektorelektrode
- 1303 Gegenelektrode
- 1304 erster Operationsverstärker
- 1304a nichtinvertierter Eingang
- 1304b invertierter Eingang
- 1304c Ausgang
- 1305 zweiter Operationsverstärker
- 1305a nichtinvertierter Eingang
- 1305b invertierter Eingang
- 1305c Ausgang
- 1306 dritter Operationsverstärker
- 1306a nichtinvertierter Eingang
- 1306b invertierter Eingang
- 1306c Ausgang
- 1307 Versorgungsspannungs-Potential
- 1308 erster Signalausgang
- 1309 zweiter Signalausgang
- 1310 elektrochemisches System
- 1311 erster ohmscher Widerstand
- 1312 zweiter ohmscher Widerstand

- 1313 erster n-MOS-Feldeffekttransistor
- 1314 erster p-MOS-Feldeffekttransistor
- 1315 zweiter n-MOS-Feldeffekttransistor
- 1316 zweiter p-MOS-Feldeffekttransistor
- 1317 dritter n-MOS-Feldeffekttransistor
- 1318 dritter p-MOS-Feldeffekttransistor
- 1319 vierter n-MOS-Feldeffekttransistor
- 1320 vierter p-MOS-Feldeffekttransistor
- 1400 Sensor-Anordnung
- 1401 Signalausgang
- 1500 Sensor-Anordnung
- 1600 Sensor-Anordnung

Patentansprüche:

1. Sensor-Anordnung zum Erfassen von in einem elektrolytischen Analyten möglicherweise enthaltenen Partikeln,

- mit einer mit dem elektrolytischen Analyten elektrisch koppelbaren Arbeitselektrode, die derart eingerichtet ist, dass bei Anwesenheit des möglicherweise zu erfassende Partikel aufweisenden elektrolytischen Analyten in der Sensor-Anordnung an der Arbeitselektrode Sensorereignisse stattfinden;
- mit einer mit dem elektrolytischen Analyten elektrisch koppelbaren zusätzlichen Elektrode;
- mit einem mit der Arbeitselektrode gekoppelten Betriebsschaltkreis, der derart eingerichtet ist, dass er eine im Wesentlichen konstante Potentialdifferenz zwischen der Arbeitselektrode und der zusätzlichen Elektrode einstellt;
- mit einer Einrichtung, die derart eingerichtet ist, dass sie ein Verhältnis von an der Arbeitselektrode und der zusätzlichen Elektrode fließenden elektrischen Strömen im Wesentlichen konstant hält.

2. Sensor-Anordnung nach Anspruch 1,

- bei dem der elektrolytische Analyt einen an den zu erfassenden Partikeln gebundenen Stoff mit einem ersten Redoxpotential in einer ersten Konzentration in dem elektrolytischen Analyten und einen Zusatzstoff mit einem zweiten Redoxpotential in einer zweiten Konzentration in dem elektrolytischen Analyten aufweist, wobei die zweite Konzentration mindestens so groß ist wie die erste Konzentration, und wobei bei Sensorereignissen an der Arbeitselektrode eine elektrochemische Umsetzung unter Beteiligung des an den zu erfassenden Partikeln gebundenen Stoffs erfolgt.

3. Sensor-Anordnung nach Anspruch 2,

die derart eingerichtet ist, dass die im Wesentlichen konstante Potentialdifferenz zwischen der Arbeitselektrode und der zusätzlichen Elektrode auf einen Wert eingestellt wird, der größer oder gleich der Differenz zwischen dem ersten Redoxpotential und dem zweiten Redoxpotential ist.

4. Sensor-Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, bei welcher der Betriebsschaltkreis ferner derart eingerichtet ist, dass er im Falle von Sensorereignissen ein die Sensorereignisse charakterisierendes elektrisches Sensorsignal bereitstellt.

5. Sensor-Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, die monolithisch in und/oder auf einem Substrat integriert ist.

6. Sensor-Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, bei der ein erster Teil der Komponenten der Sensor-Anordnung extern von einem Substrat vorgesehen ist, in und/oder auf dem 20 ein zweiter Teil der Komponenten der Sensor-Anordnung ausgebildet ist.

7. Sensor-Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, eingerichtet als elektrochemische Sensor-Anordnung zum 25 Erfassen von oxidierbaren bzw. reduzierbaren Stoffen.

8. Sensor-Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, eingerichtet als Biosensor-Anordnung zum Erfassen von Biomolekülen.

30 9. Sensor-Anordnung nach Anspruch 8, eingerichtet zum Erfassen von DNA-Molekülen, Oligonukleotiden, Polypeptiden und/oder Proteinen.

35 10. Sensor-Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, mit zumindest an der Arbeitselektrode immobilisierten Fängermolekülen.

11. Sensor-Anordnung nach einem der Ansprüche 8 bis 10, eingerichtet als Redox-Cycling-Sensor-Anordnung.
- 5 12. Sensor-Anordnung nach einem der Ansprüche 8 bis 10, eingerichtet als dynamische Biosensor-Anordnung.
- 10 13. Sensor-Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, bei der die Arbeitselektrode und die zusätzliche Elektrode eine im Wesentlichen gleich große Oberfläche aufweisen.
14. Sensor-Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, bei der die Einrichtung ein elektrischer Schaltkreis ist.
- 15 15. Sensor-Anordnung nach Anspruch 14, bei der die zusätzliche Elektrode eine zusätzliche Arbeitselektrode ist, die derart eingerichtet ist, dass bei Anwesenheit eines möglicherweise zu erfassende Partikel aufweisenden elektrolytischen Analyten in der Sensor-
20 Anordnung an der zusätzlichen Arbeitselektrode Sensorereignisse stattfinden.
16. Sensor-Anordnung nach Anspruch 15, bei welcher der Betriebsschaltkreis ferner eine mit einem elektrolytischen Analyten elektrisch koppelbare
25 Gegenelektrode aufweist, die derart eingerichtet ist, dass mittels der Gegenelektrode basierend auf einem Vergleich der elektrischen Ströme an der Arbeitselektrode und an der zusätzlichen Arbeitselektrode dem Elektrolyten bedarfsweise
30 elektrische Ladungsträger bereitstellt werden derart, dass im Wesentlichen eine konstante Potentialdifferenz zwischen der Arbeitselektrode und der zusätzlichen Arbeitselektrode eingestellt wird.
- 35 17. Sensor-Anordnung nach Anspruch 15, bei welcher der elektrische Schaltkreis einen Stromspiegel-Schaltkreis aufweist, welcher derart verschaltet ist, dass er

die betragsmäßige elektrische Stromstärke an der Arbeitselektrode im Wesentlichen der zusätzlichen Arbeitselektrode bereitstellt.

5 18. Sensor-Anordnung nach Anspruch 15 oder 17,
bei welcher der Betriebsschaltkreis einen Sourcefolger und
genau einen Operationsverstärker aufweist.

10 19. Sensor-Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 13,
bei welcher die Einrichtung eine Isolations-Einrichtung ist,
die derart eingerichtet ist, dass sie den mit der
Arbeitselektrode und der zusätzlichen Elektrode elektrisch
gekoppelten elektrolytischen Analyten gegenüber der Umgebung
des elektrolytischen Analyten elektrisch isoliert.

15 20. Sensor-Anordnung nach Anspruch 19,
bei der die zusätzliche Elektrode eine Konstantpotential-
Elektrode ist, die auf ein konstantes elektrisches Potential
gebracht ist.

20 21. Sensor-Anordnung nach Anspruch 19,
bei der die zusätzliche Elektrode mit dem Betriebsschaltkreis
gekoppelt ist.

25 22. Sensor-Anordnung nach Anspruch 21,
bei der

- die Arbeitselektrode mit einer Funktionalisierung
versehen ist, an welcher Funktionalisierung
Sensorereignisse stattfinden können; und
- die zusätzliche Elektrode mit Ladungsträgerreservoir-
Material versehen ist, das im Falle von
Sensorereignissen an der Arbeitselektrode elektrische
Ladungsträger zum Abpuffern von Stromstößen aufgrund von
Sensorereignissen an der Arbeitselektrode bereitstellt.

30 23. Sensor-Anordnung nach Anspruch 21,
mit einer mit dem Elektrolyten elektrisch gekoppelten

Konstantpotential-Elektrode, die auf ein konstantes elektrisches Potential gebracht ist.

24. Sensor-Array

5 mit einer Mehrzahl von Sensor-Anordnungen nach einem der Ansprüchen 1 bis 23.

25. Sensor-Array nach Anspruch 24,

bei dem die Sensor-Anordnungen im Wesentlichen matrixförmig
10 angeordnet sind.

26. Sensor-Array nach Anspruch 24 oder 25,

mit einem Steuerschaltkreis, der zum Ansteuern, Auswählen
und/oder Auslesen einer Sensor-Anordnung oder eines Teils der
15 Sensor-Anordnungen eingerichtet ist.

27. Sensor-Array nach einem der Ansprüche 24 bis 26,

bei dem die zusätzliche Elektrode für zumindest einen Teil
der Sensor-Anordnungen gemeinsam vorgesehen ist und als
20 Konstantpotential-Elektrode eingerichtet ist, die auf ein
konstantes elektrisches Potential gebracht ist.

28. Sensor-Array nach einem der Ansprüche 24 bis 26,

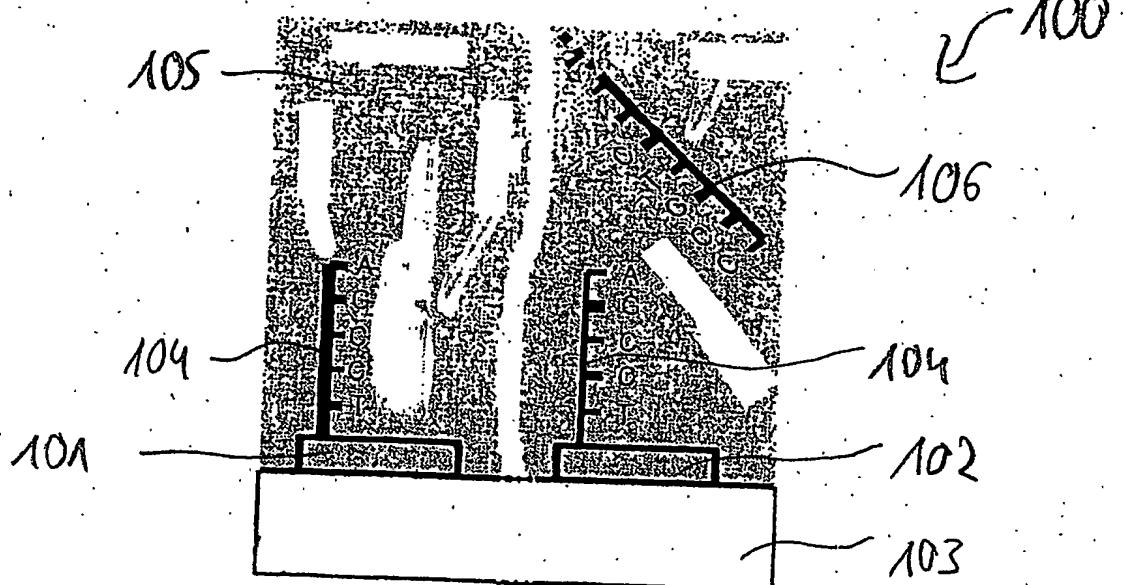
bei dem bei zumindest einem Teil der Sensor-Anordnungen die
25 jeweilige zusätzliche Elektrode mit dem jeweiligen
Betriebsschaltkreis gekoppelt ist, und das eine gemeinsame
Konstantpotential-Elektrode aufweist, die auf ein konstantes
elektrisches Potential gebracht ist.

Zusammenfassung**Sensor-Anordnung und Sensor-Array**

5 Eine Sensor-Anordnung zum Erfassen von in einem elektrolytischen Analyten möglicherweise enthaltenen Partikeln enthält eine mit dem elektrolytischen Analyten elektrisch koppelbare Arbeitselektrode, die derart eingerichtet ist, dass bei Anwesenheit des möglicherweise zu 10 erfassende Partikel aufweisenden elektrolytischen Analyten in der Sensor-Anordnung an der Arbeitselektrode Sensorereignisse stattfinden. Ferner sind eine mit dem elektrolytischen Analyten elektrisch koppelbare zusätzliche Elektrode und ein mit der Arbeitselektrode gekoppelter Betriebsschaltkreis 15 vorgesehen, der derart eingerichtet ist, dass er eine im Wesentlichen konstante Potentialdifferenz zwischen der Arbeitselektrode und der zusätzlichen Elektrode einstellt. Darüber hinaus enthält die Sensor-Anordnung eine Einrichtung, die derart eingerichtet ist, dass sie ein Verhältnis von an 20 der Arbeitselektrode und der zusätzlichen Elektrode fließenden elektrischen Strömen im Wesentlichen konstant hält.

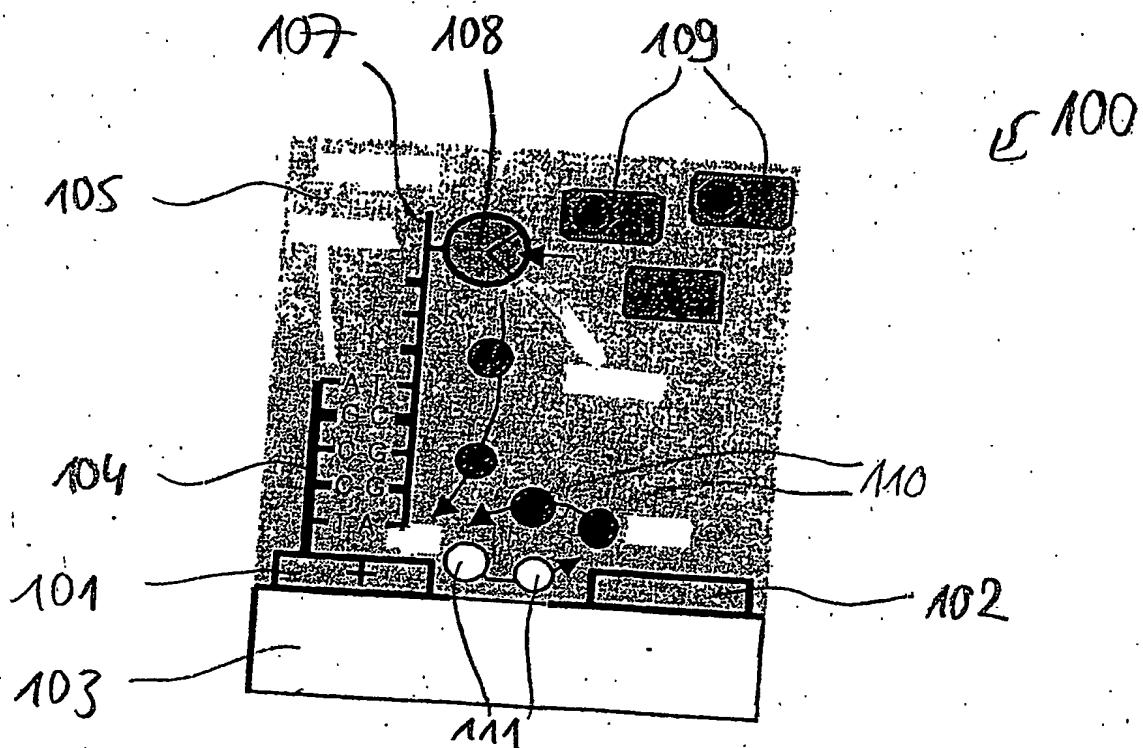
1116

DEUTSCHE
PATENT- UND
MARKENBLATT



Stand der Technik

Fig. 1A

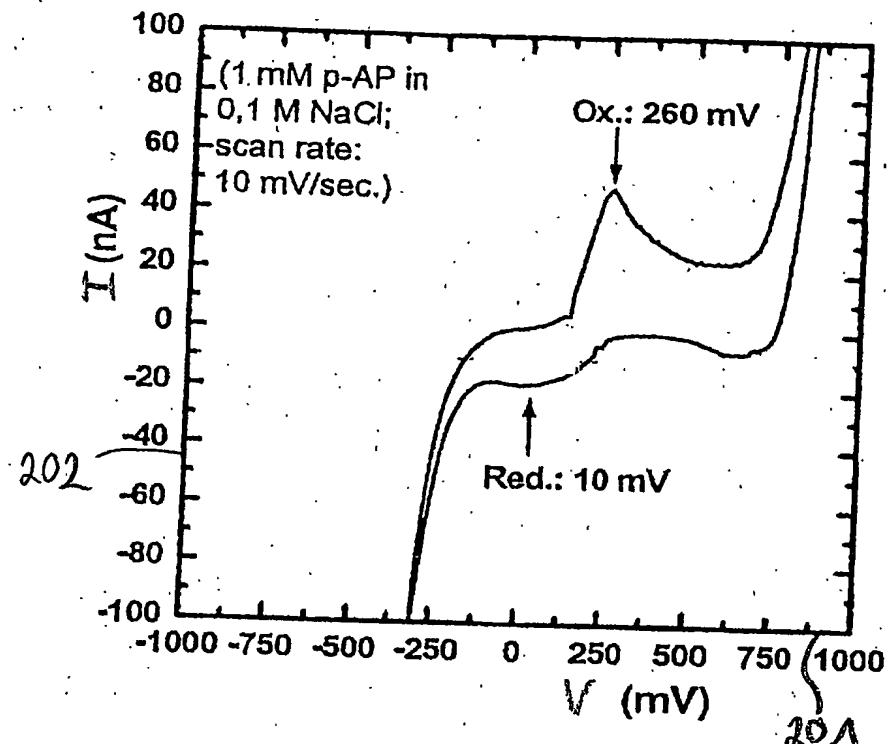


Stand der Technik

Fig. 1B

216

200



Stand des Technik

Fig. 2

3116

100-100-100

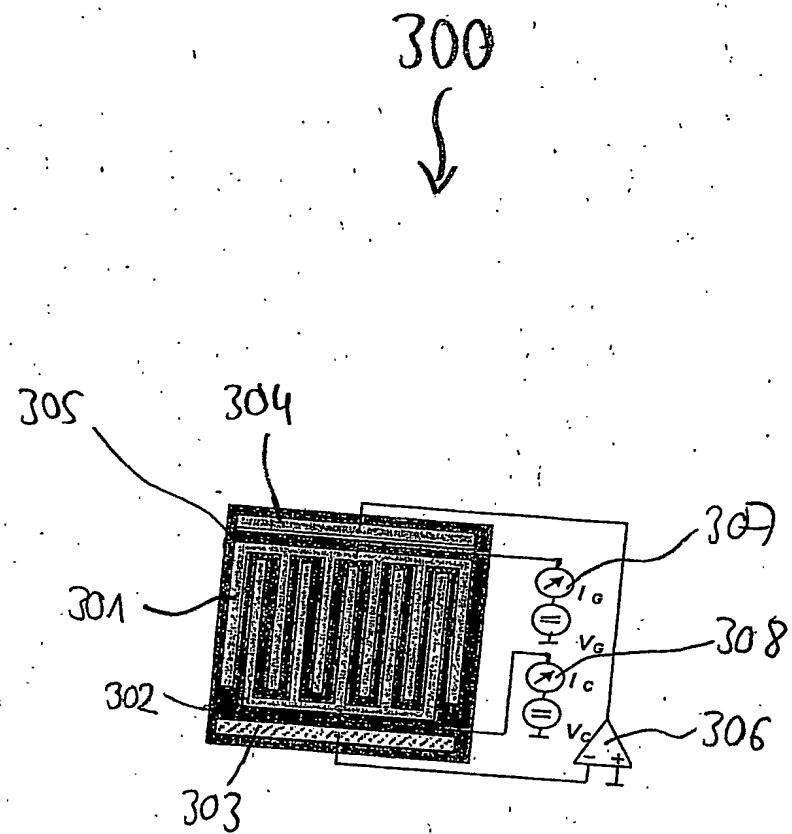
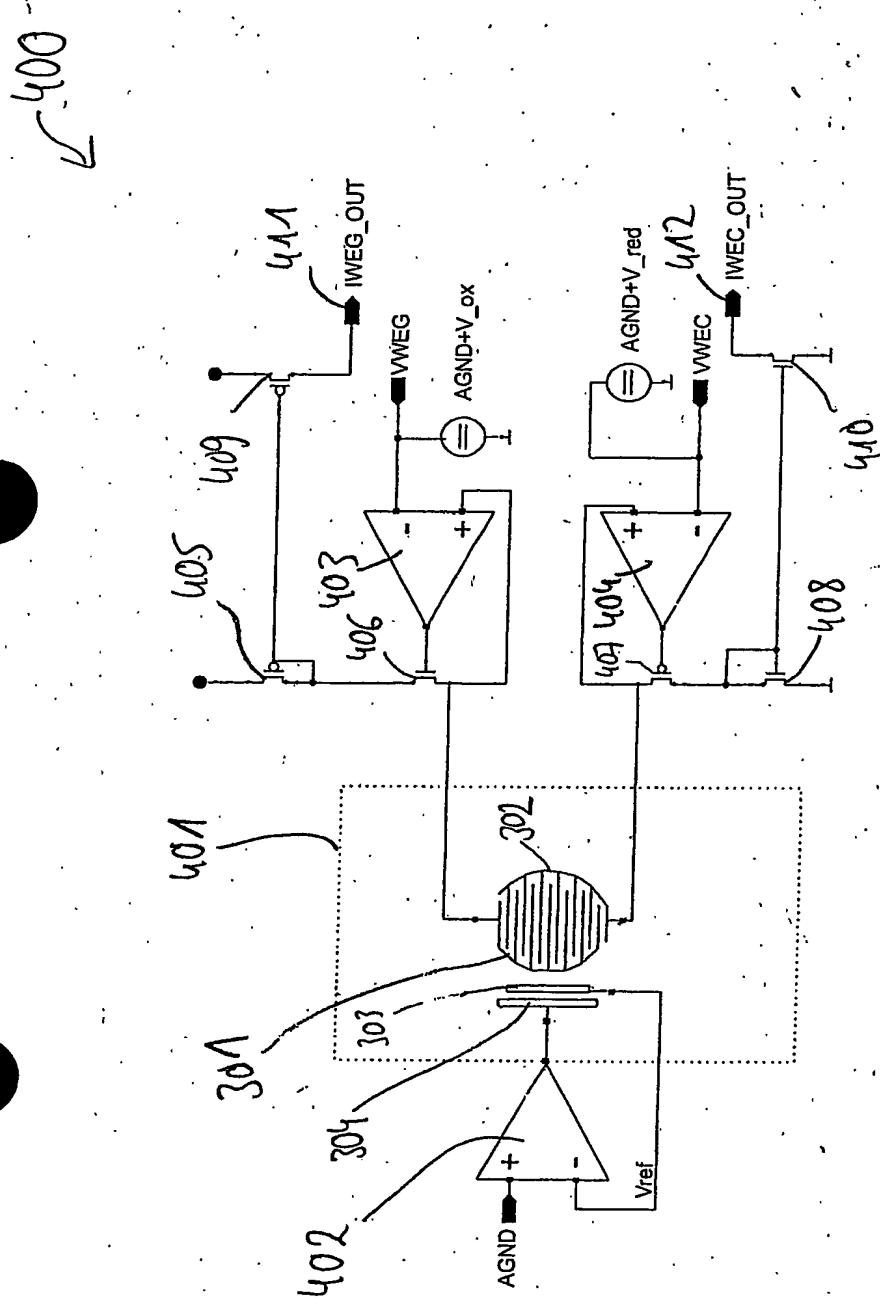


Fig.3

Stand der Technik

Fig. 4

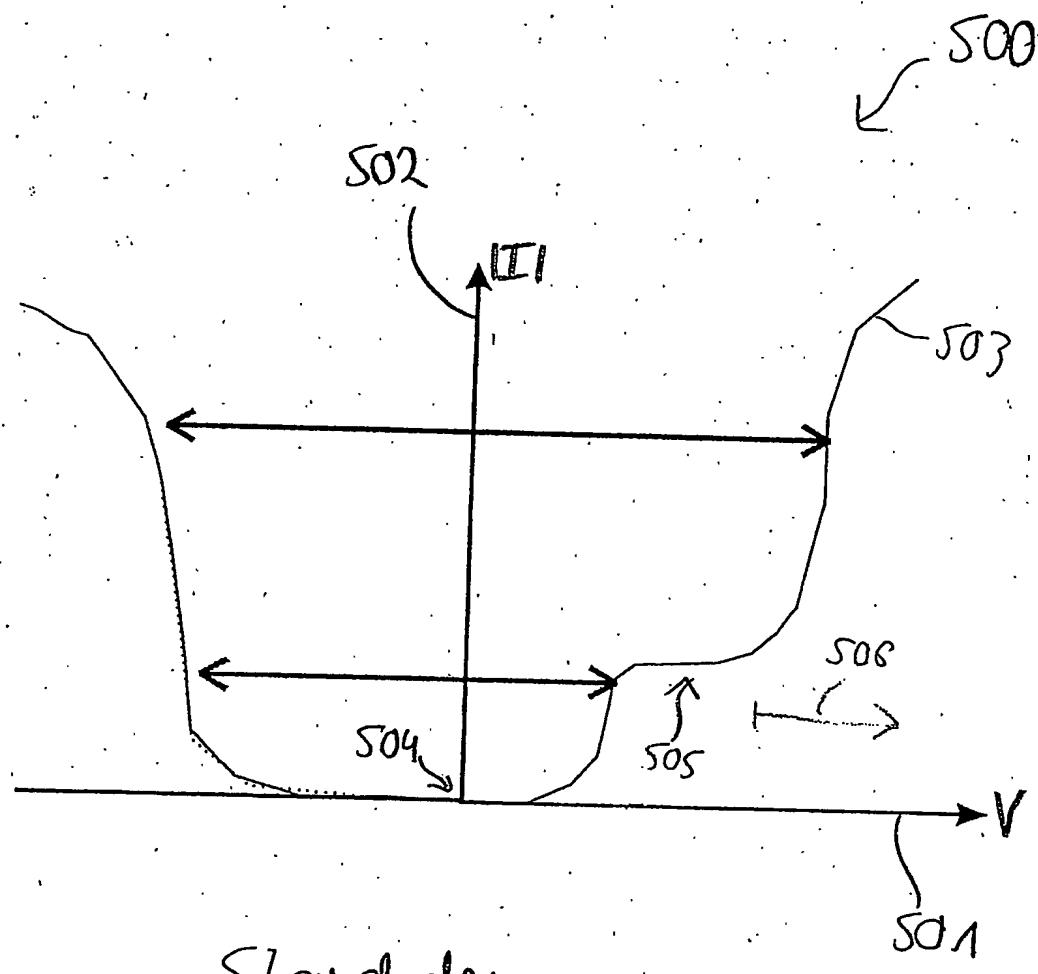
Strom der Technik



416

516

ICG, 10.09.03



Stand der
Technik

Fig. 5

616

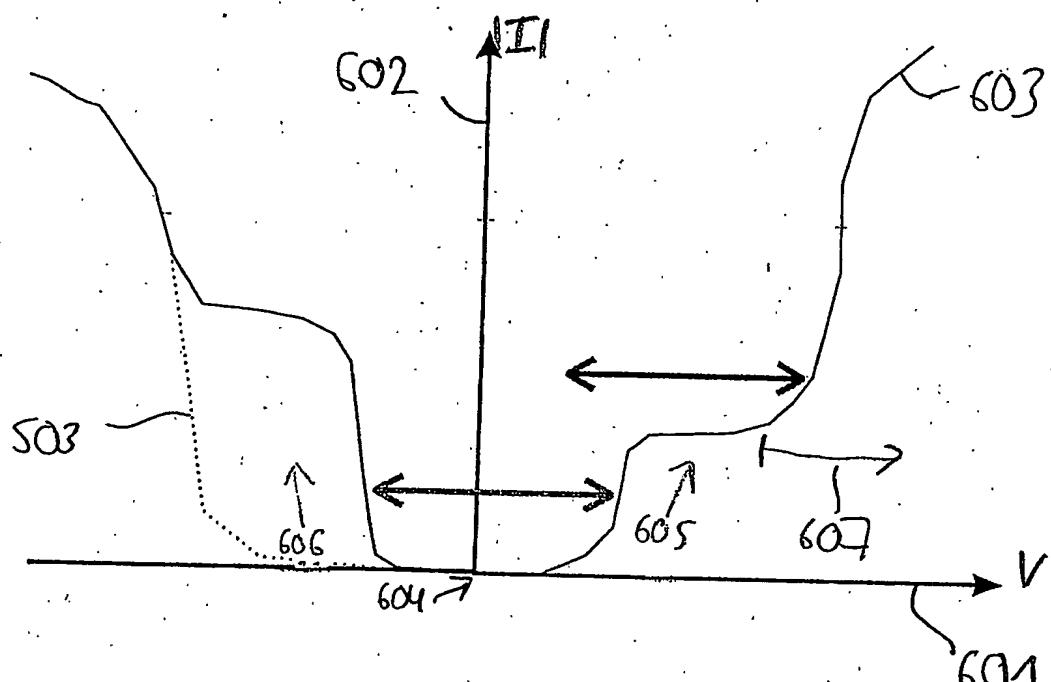
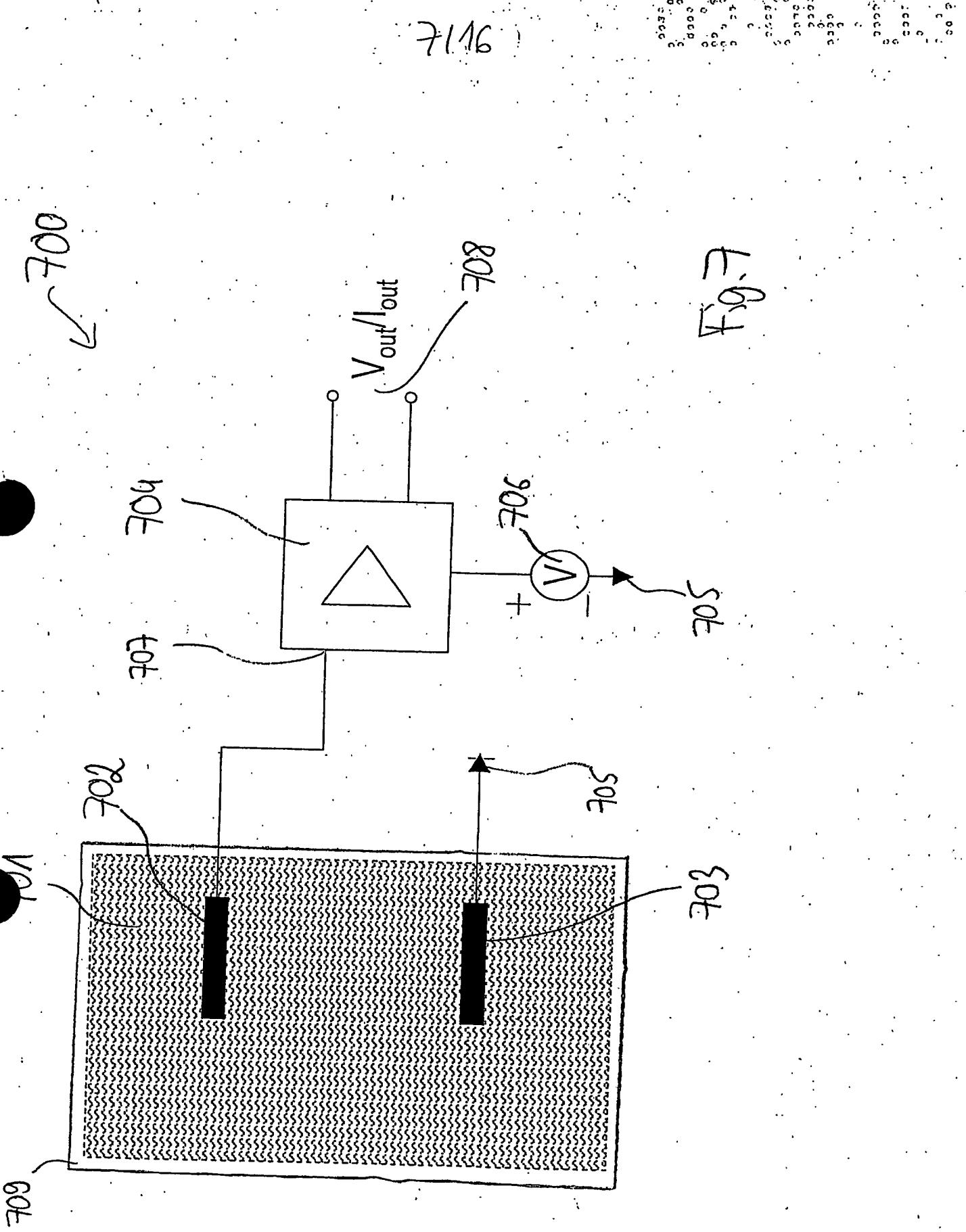


Fig. 6



#116

Fig. 8

800

706

V_{out}/I_{out}

704

tot

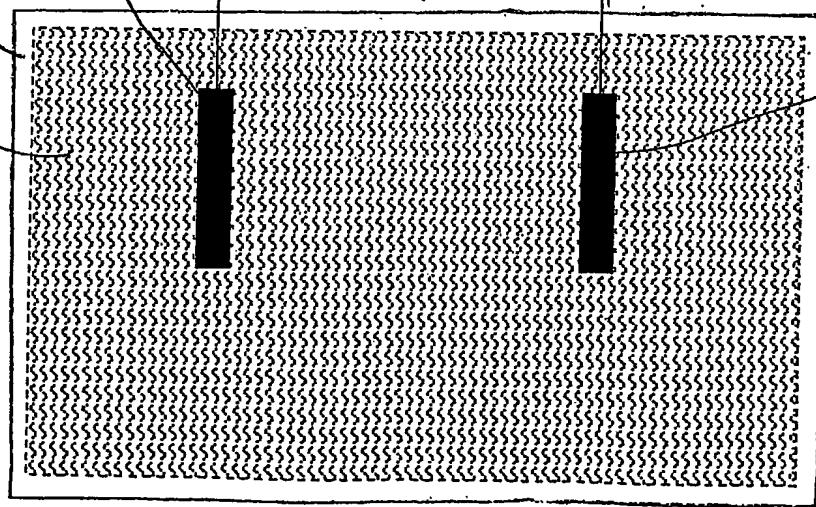
108

706

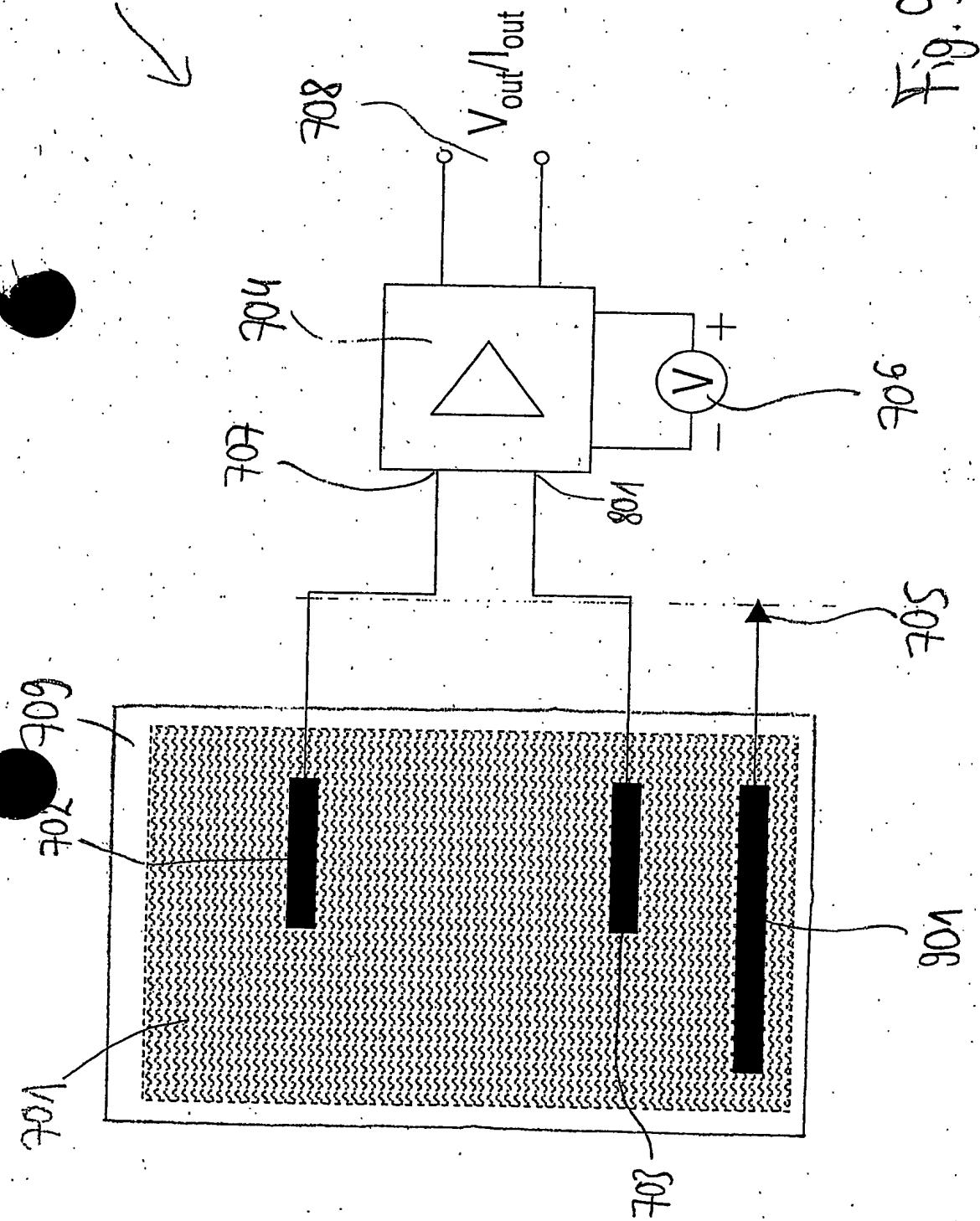
604
hot

702

tot



8/16



10116

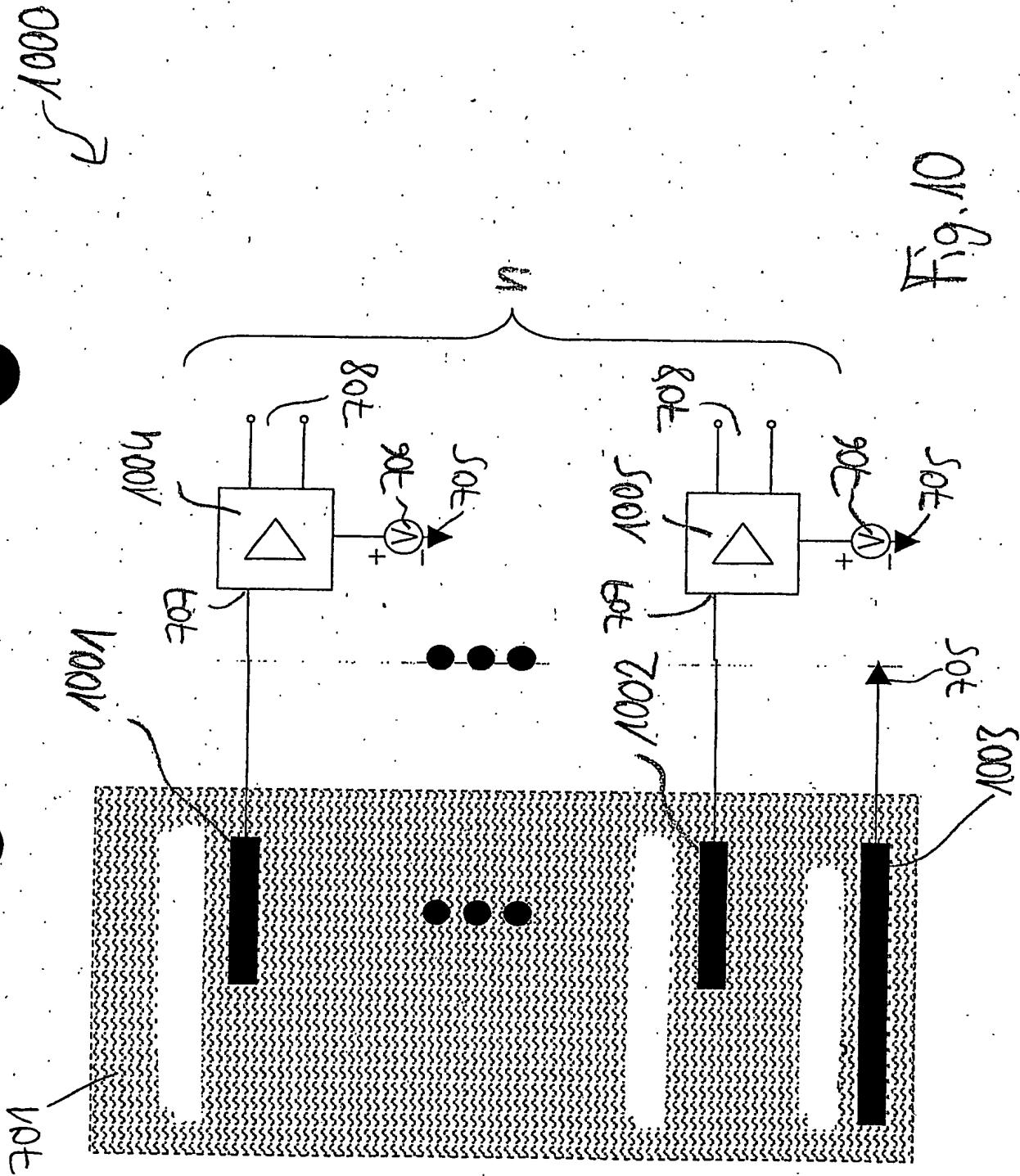
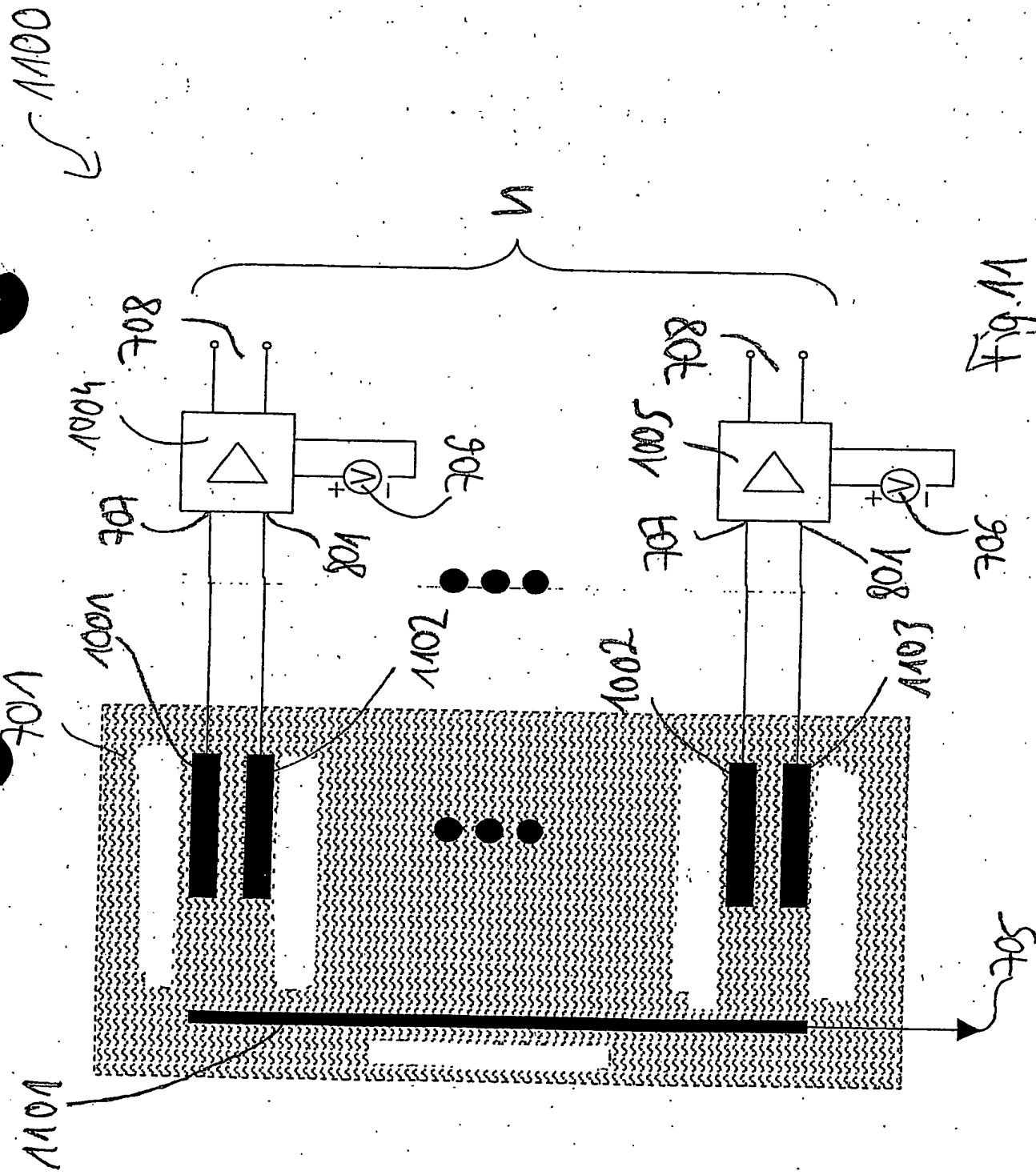
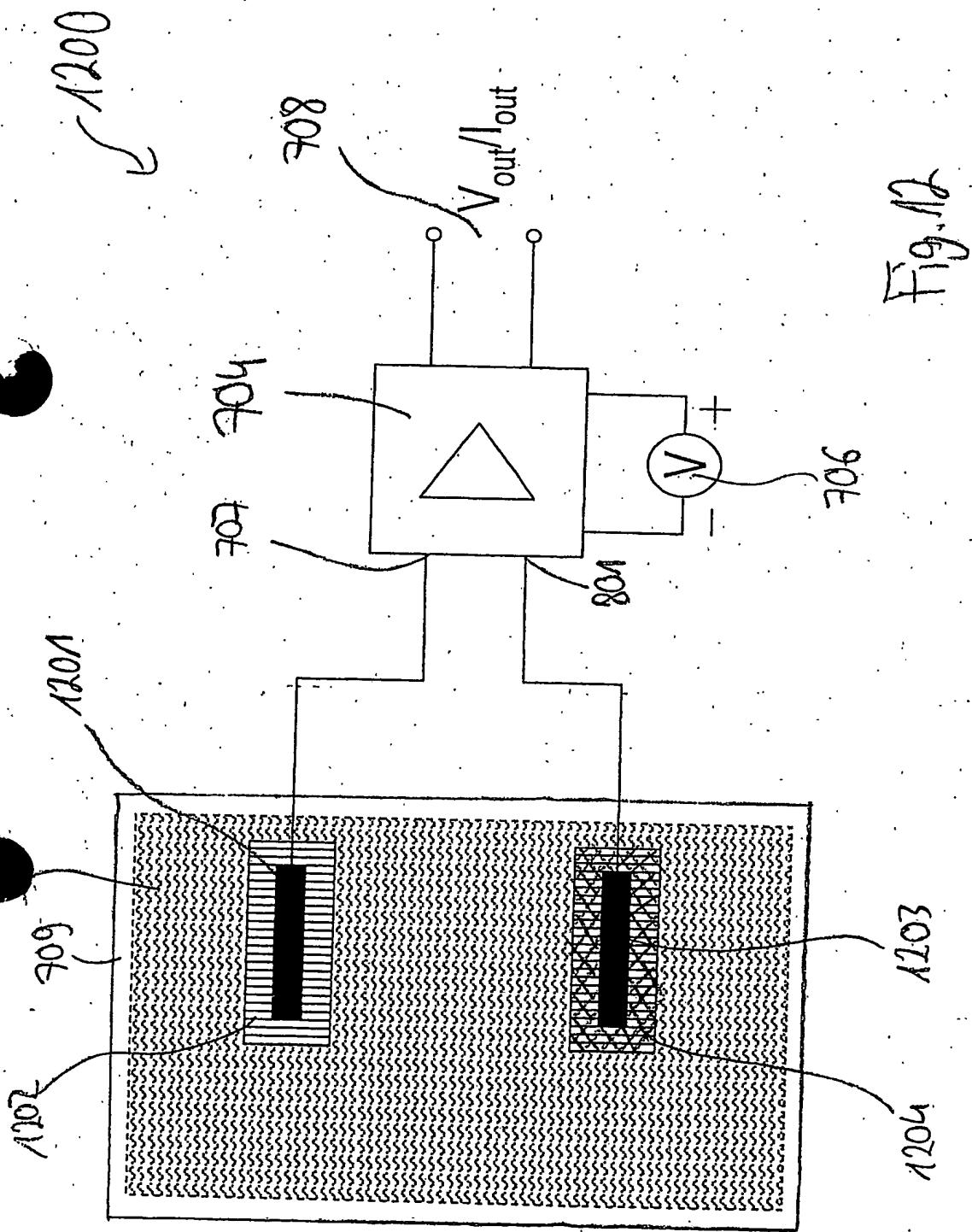


Fig. 11



12116



13116

✓ 1300

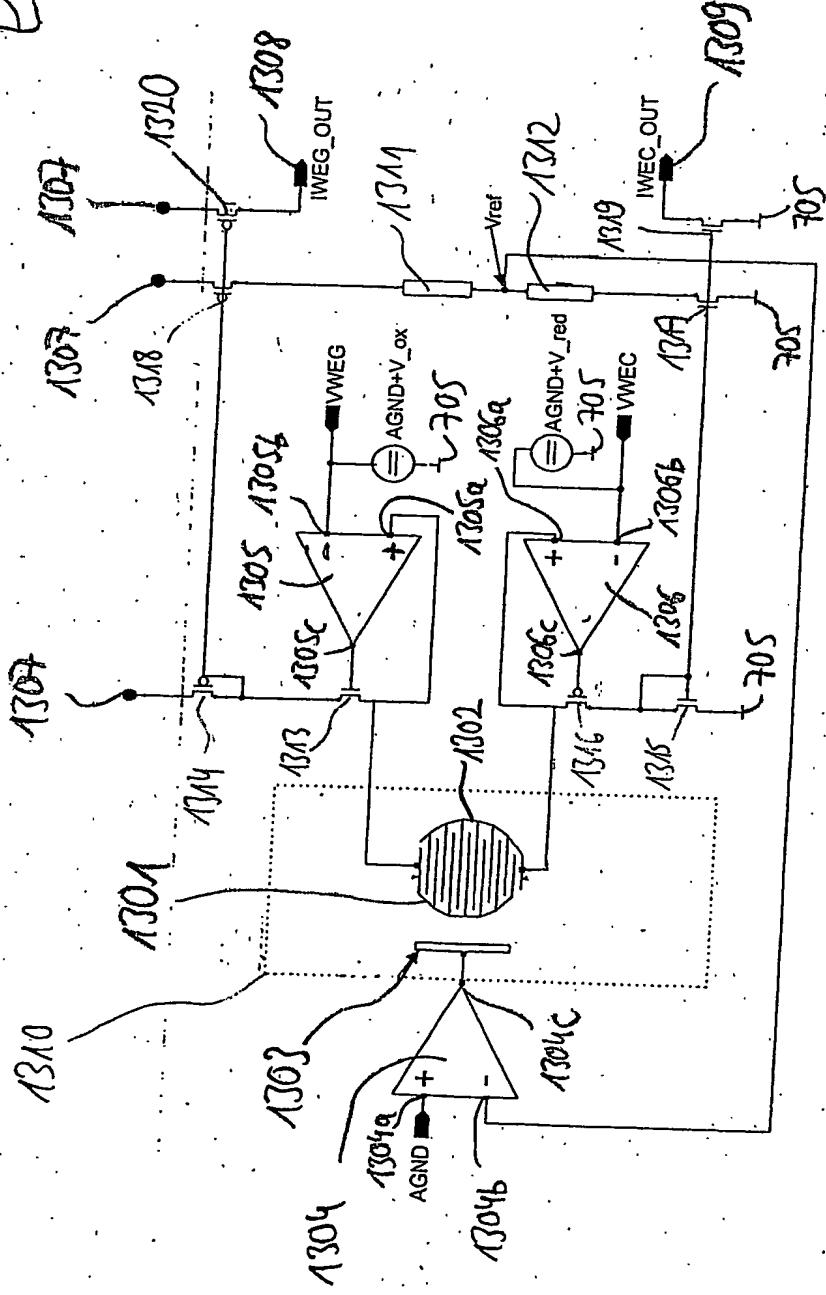


Fig. 13

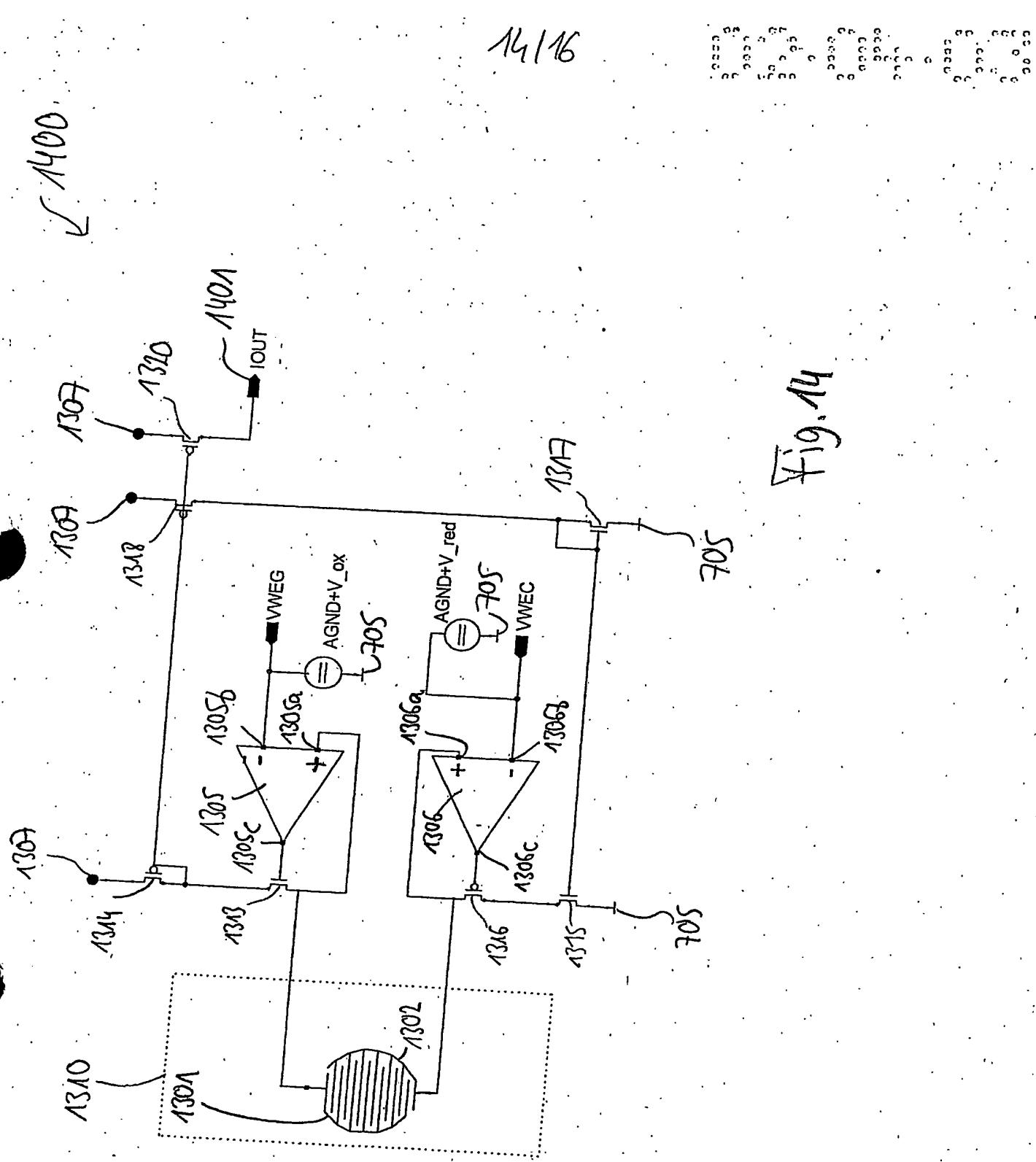


Fig. 14

✓ 1500

1516

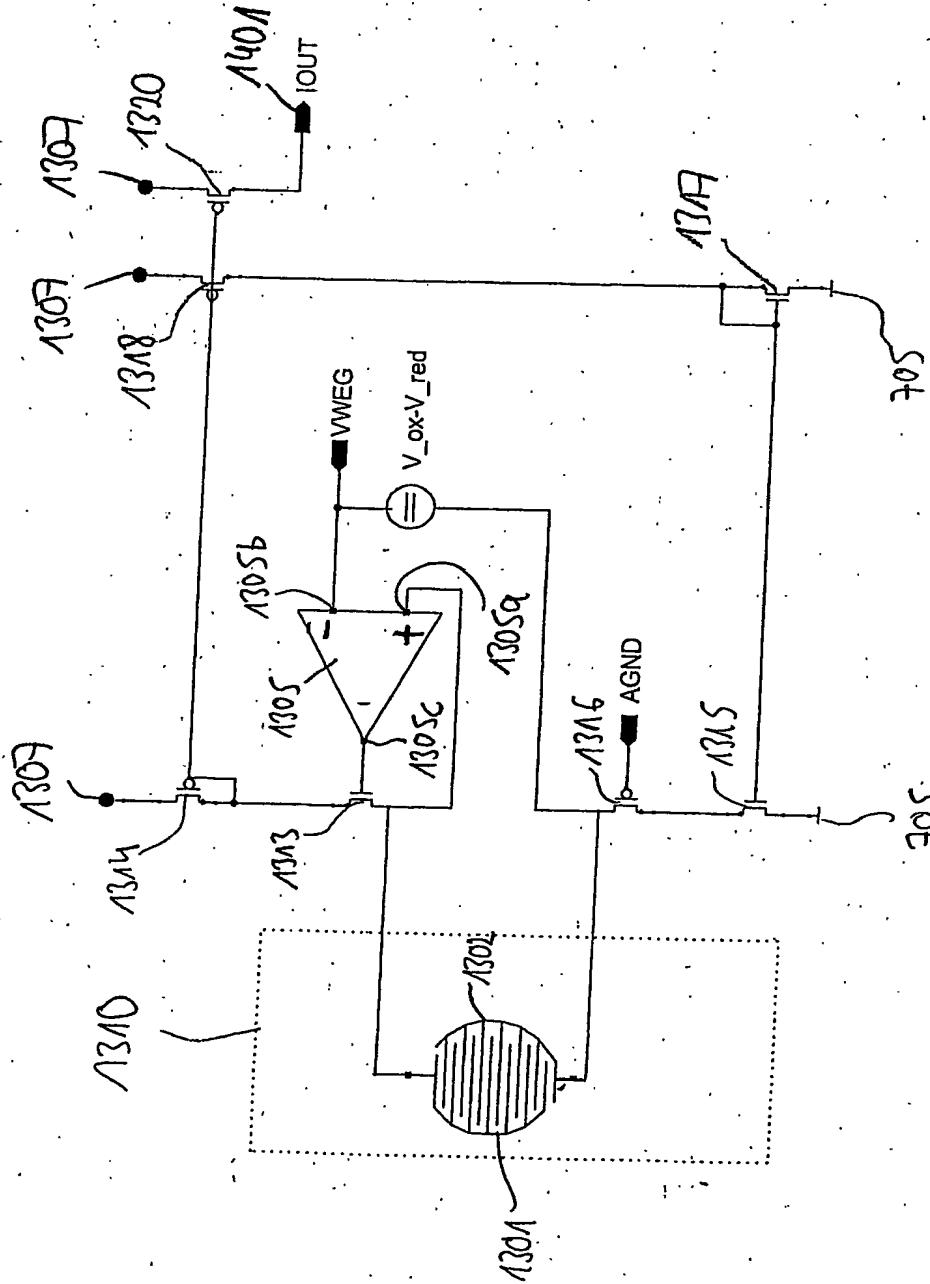


Fig. 15

1616

1600

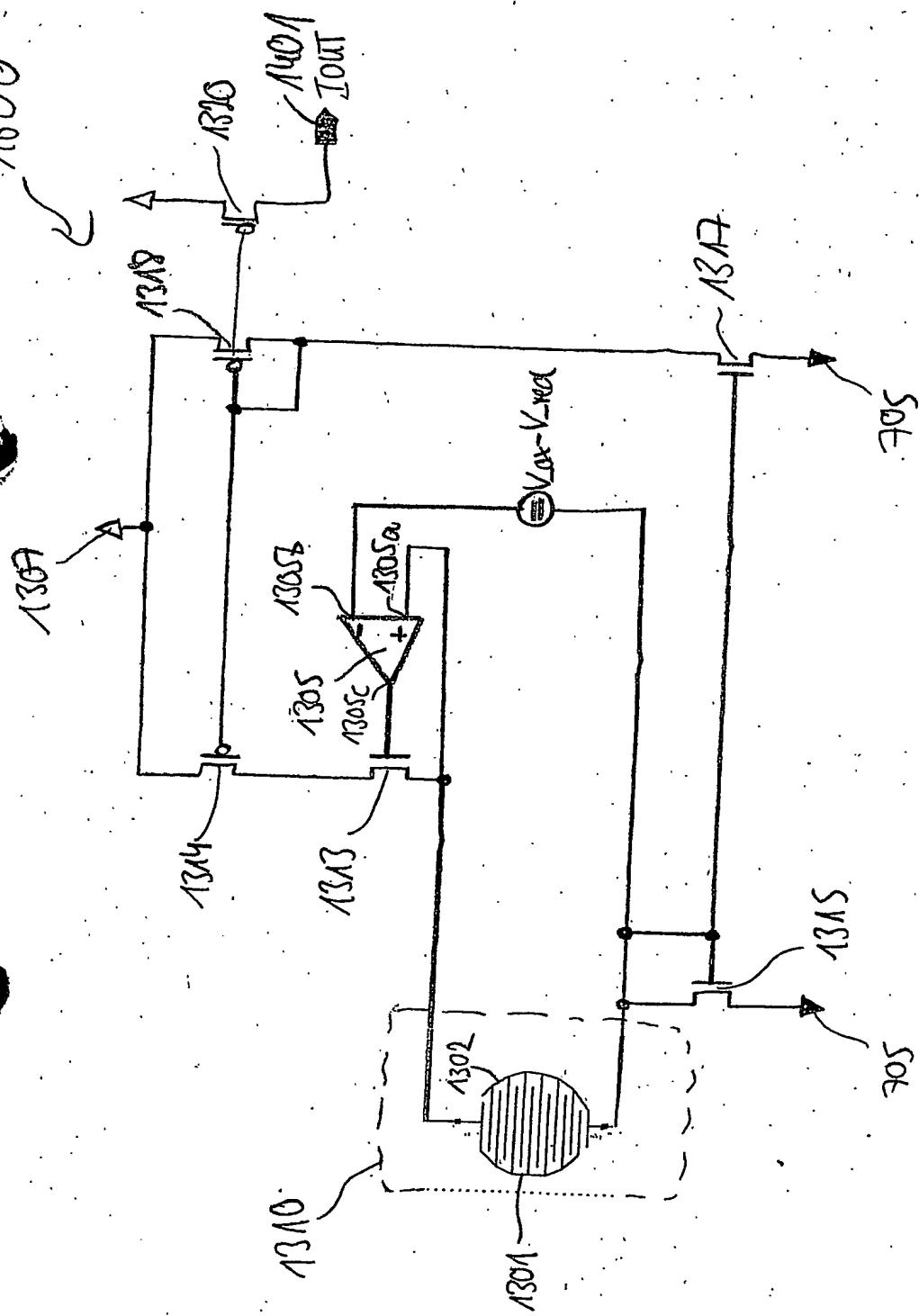


Fig. 16

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

BLACK BORDERS

IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

FADED TEXT OR DRAWING

BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

SKEWED/SLANTED IMAGES

COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

GRAY SCALE DOCUMENTS

LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.